

**Obstruktives Schlafapnoe Syndrom als Risikofaktor für postoperative infektiöse  
Komplikationen nach elektiver koronarer Bypassoperation – Eine prospektive  
kontrollierte Beobachtungsstudie.**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Sebastian Rohe

geboren am 29.08.1987

in Sömmerda

## **Gutachter**

1. Prof. Dr. Matthias Schwab; Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie
2. Prof. Dr. Torsten Doenst; Universitätsklinikum Jena, Klinik für Herz-/Thoraxchirurgie
3. Prof. Dr. Michael Arzt; Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Innere Medizin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
Zusammenfassung .....	7
1 Einleitung .....	9
1.1 Schlafbezogene Atmungsstörung (SBA) .....	9
1.2 Obstruktive Schlafapnoe (OSA) .....	9
1.2.1 Epidemiologie .....	9
1.2.2 Risikofaktoren .....	10
1.2.3 Symptome .....	10
1.2.4 Diagnostische Kriterien .....	10
1.2.5 Therapie .....	11
1.3 Pathophysiologie der OSA .....	11
1.3.1 Autonome Dysregulation .....	13
1.3.2 Oxidativer Stress .....	13
1.3.3 Endotheliale Dysfunktion .....	14
1.3.4 Störung des Gerinnungssystems .....	14
1.3.5 Metabolische Störungen .....	15
1.3.6 Inflammation bei OSA .....	15
1.4 Zusammenhang zwischen OSA und Sepsis .....	16
1.5 Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen .....	17
1.6 KHK und koronare Bypasschirurgie bei OSA-Patienten .....	18
1.7 OSA als möglicher postoperativer Risikofaktor .....	18
2 Ziele der Arbeit und Hypothesen .....	20
3 Methodik und Material .....	22
3.1 Studienaufbau .....	22
3.1.1 Präoperativer Abschnitt .....	23
3.1.1.1 Anamnese und Erfassung der Risikofaktoren .....	23
3.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
3.1.1.3 Schlafapnoe-Screening .....	24
3.1.2 Durchführung der Operation .....	25
3.1.3 Postoperativer Abschnitt .....	26
3.2 Endpunkte der Studie .....	27

3.2.1	Primärer Endpunkt .....	27
3.2.2	Sekundäre Endpunkte.....	28
3.3	Fallzahlplanung .....	29
3.4	Auswertung und statistische Methoden .....	29
4	Ergebnisse.....	31
4.1	Zeitplan der Studie und Rekrutierung .....	31
4.2	Einfluss von OSA (AHI $\geq$ 10) auf den postoperativen Verlauf nach CABG.....	31
4.2.1	Patientencharakteristika .....	31
4.2.2	Chirurgische Intervention.....	32
4.2.3	Ressourcennutzung.....	32
4.2.4	Endpunkte.....	36
4.2.4.1	Primärer Endpunkt: .....	36
4.2.4.2	Sekundäre Endpunkte: .....	36
4.3	Einfluss von moderater und schwerer OSA (AHI $\geq$ 20) auf den postoperativen Verlauf nach CABG – eine Post-Hoc-Analyse.....	40
4.3.1	Patientencharakteristika .....	40
4.3.2	Chirurgische Intervention.....	40
4.3.3	Ressourcennutzung.....	41
4.3.4	Endpunkte.....	41
4.3.4.1	primärer Endpunkt .....	41
4.3.4.2	sekundäre Endpunkte .....	41
5	Diskussion.....	44
5.1	Methodenqualität .....	44
5.2	Ergebnisdiskussion .....	47
5.2.1	Epidemiologie / Patientencharakteristika.....	47
5.2.2	Endpunkte / Komplikationen .....	50
5.2.2.1	Primärer Kompositendpunkt.....	50
5.2.2.2	Sekundäre Kompositendpunkte .....	50
6	Schlussfolgerung und Ausblick .....	55
7	Literatur.....	57
8	Anhang.....	70

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACE	Angiotensin-Converting-Encyme
AF	Atemfrequenz
AHI	Apnoe/Hypopnoeindex
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT2	Angiotensin-2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BE	Basenüberschuss (base excess)
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterienbypass (Coronary artery bypass graft)
cAHI	Zentraler Apnoe/Hypopnoeindex
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
COX-2	Cyclooxygenase 2
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure – Beatmung
CRF	Case-Report-Form
CRP	C-reaktives Protein
DGHTGC	Deutsche Gelsellschaft für Herz-/Thorax-/Gefäßchirurgie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HF	Herzfrequenz
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HTC	Herz-/Thoraxchirurgie
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule 1 (CD54)
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
iNOS	Induzierte Stickstoffmonoxid-Synthase
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAD	Mittlerer arterieller Druck
mmHg	Milimeter Quecksilbersäule
NAD(P)H	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat-Wasserstoff
NFκB	Transkriptionsfaktor (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells)
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association (Klassifikation der Herzinsuffizienz)
oAHI	obstruktiver Apnoe/Hypopnoeindex
ODI	Oxygen Desaturation Index

Off-Pump	Operation ohne Herzlungenmanschine
On-Pump	Operation mit Herzlungenmaschine
OR	Odds Ratio
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSARST	Obstructive Sleep Apnea Risk Stratification Trial
p	p-Wert (probability value, Signifikanzwert)
paCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
paO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Coronar-Angioplastie
p-Wert	Signifikanzwert (probability value)
RERA	Respiratory Effort related Arousal
ROS	Sauerstoffradikale (Reactive oxygen species)
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SBA	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SIRS	Septic Inflammatory Response Syndrome
syst	Systolischer Blutdruck
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
UKJ	Universitätsklinikum Jena

## **Zusammenfassung**

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSA), als Folge einer teilweisen oder kompletten Verlegung der oberen Atemwege im Schlaf, ist hochprävalent (30%) in der älteren Bevölkerung.

Während ein Zusammenhang zwischen OSA-assoziierten Konsequenzen wie repetitiven Sauerstoffdesaturationen, oxidativem Stress, sympathisch-autonomer Aktivierung, endothelialer Dysfunktion, proinflammatorischem Status und damit einer erhöhten Vulnerabilität für vaskuläre, renale und endokrine Erkrankungen wissenschaftlich belegt ist, ist der Einfluss von OSA auf die postoperative Genesung nach großen chirurgischen Eingriffen nur im Ansatz untersucht. Daher stellt sich die Frage, ob eine OSA aufgrund der oben genannten Veränderungen wichtiger physiologischer Systeme ebenso einen Einfluss auf das postoperative Outcome hat.

Hierzu untersuchten wir speziell die infektiösen Komplikationen nach elektiven koronaren Bypassoperationen. Dabei sollte geklärt werden, ob eine OSA schweregradabhängig und unabhängig von anderen Risikofaktoren das postoperative Outcome beeinflusst.

Wir führten eine bizenrische, kontrollierte Studie mit dem Namen „Obstructive Sleep Apnea postoperative Risk Stratification Trial“ (OSARST) durch. Diese untersuchte prospektiv den Einfluss von OSA auf das postoperative Outcome von 219 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und geplanter elektiver koronarer Bypassoperation. Der primäre Endpunkt der Studie war ein binärer Kompositendpunkt aus 30-Tagesmortalität und schwerwiegender postoperativer kardialer, respiratorischer, neurologischer, chirurgischer, renaler und infektiöser Komplikationen. Im Rahmen sekundärer Analysen wurden weiterhin leichtere inflammatorisch-infektiöse Komplikationen erfasst.

Die Diagnose einer OSA erfolgte mittels nächtlicher kardiorespiratorischer Polygraphie ein bis zwei Tage vor der Operation. Anschließend wurden die Patienten über 7 Tage engmaschig auf postoperative Komplikationen überwacht. Zur Erfassung der 30-Tagesmortalität erfolgte ein telefonischer Follow-Up einen Monat nach der OP.

In unserem Studienkollektiv zeigte sich eine OSA-Prävalenz ( $AHI \geq 10/h$ ) von 68,9%. Eine moderate und schwere OSA ( $AHI \geq 20/h$ ) trat mit einer Prävalenz von 42,9% auf. Bezüglich des primären Endpunktes wurde zwischen den Untersuchungsgruppen kein Unterschied

festgestellt. In den sekundären Analysen zeigte sich für Patienten mit moderater und schwerer OSA eine erhöhte Mortalität und Morbidität. So waren bei einem  $AHI \geq 20/h$  die Krankenhaus- (OR=8,45; 95%-CI=1,00-71,5) und die 30-Tagesmortalität (OR=10,1; 95%-CI=1,22-83,5) erhöht. Häufige schwerwiegende OSA-assoziierte postoperative Komplikationen waren respiratorische Komplikationen (OR=2,8; 95%-CI=1,46-5,55) und Sepsis (OR=2,96; 95%-CI=1,17-7,50).

Damit zeigte sich in der OSARST-Studie eine hohe Prävalenz von OSA bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung vor elektiver koronarer Bypassoperation. Eine moderate bis schwere OSA verschlechterte maßgeblich das postoperative Outcome im Sinne von septisch-infektiösen Komplikationen, sowie der Krankenhaus- und 30-Tagesmortalität. Dabei war der Effekt einer OSA auf die Krankenhausmortalität nach elektiver koronarer Bypassoperation in unserer Studie als höher anzunehmen, als der Effekt etablierter Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (OR=1,768; 95%-CI=1,315-2,378) und arterieller Hypertension (OR=1,575; 95%-CI=1,177-2,108) (Thourani et al. 1999).

Eine OSA ist mittels CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure) gut behandelbar. So könnte ein präoperatives Screening vor elektiven kardiochirurgischen Eingriffen und eine entsprechende Behandlung das Potenzial besitzen, das operative Risiko zu vermindern und das postoperative Outcome zu verbessern. Hierzu sollten weiterführende Studien zur Validierung unserer Ergebnisse und Interventionsstudien zur Prüfung eines Effektes einer präoperativen CPAP-Therapie durchgeführt werden.



# 1 Einleitung

## 1.1 Schlafbezogene Atmungsstörung (SBA)

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSA) resultiert aus einer teilweisen oder kompletten Verlegung der oberen Atemwege im Schlaf. Als Folge dessen kommt es zu repetitiven Sauerstoffdesaturationen im Blut, sympathisch-autonomer Aktivierung und cerebraler Weckreaktion (Arousal). Klinisch imponieren lautes und unregelmäßiges Schnarchen, Atemstillstände während des Schlafes und Durchschlafstörungen sowie als Kardinalsymptom eine vermehrte Tagesschläfrigkeit (Iber 2007; Stuck et al. 2013).

Die obstruktive Schlafapnoe wird nach AASM in 3 Schweregrade eingeteilt. Als Grundlage für die Einteilung dient der Apnoe/Hypopnoe-Index, der die Apnoe- oder Hypopnoeereignisse pro Stunde angibt. Bei einem  $\text{oAHI} \geq 5/\text{h}$  und  $\leq 15/\text{h}$  resultiert ein mildes OSA, bei einem  $\text{oAHI} \geq 15/\text{h}$  und  $\leq 30/\text{h}$  ein moderates OSA und bei einem  $\text{oAHI} \geq 30/\text{h}$  ein schweres OSA (Iber 2007). Im Folgenden wird zur vereinfachten Darstellung statt oAHI nur AHI genutzt, gemeint ist hier stets der obstruktive Apnoe/Hypopnoe-Index.

Von der OSA abzugrenzen sind das zentrale Schlafapnoesyndrom und das schlafbezogene Hypoxämie- und Hypoventilationssyndrom. Dem zentralen Schlafapnoesyndrom liegt eine gestörte nächtliche Atemregulation mit einer Störung des Atemantriebs zugrunde, welche sich im Bild einer Cheyne-Stokes-Atmung mit periodisch apnoischen und hyperpnoischen Phasen widerspiegelt. Beim nächtlichen Hypoxämie- und Hypoventilationssyndrom ist aufgrund einer pulmonalen oder neuromuskulären Erkrankung entweder der pulmonale Gasaustausch direkt oder die Atemmechanik gestört.

## 1.2 Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

### 1.2.1 Epidemiologie

Obstruktive Schlafapnoe ist die häufigste atemabhängige Schlafstörung. In der Wisconsin Sleep Cohort Study fand sich, gemessen an einem  $\text{AHI} \geq 5/\text{h}$  in der Bevölkerungsgruppe mittleren Alters (30-60 Jahre) eine Prävalenz der OSA von 24% bei Männern und 9% bei Frauen. Eine moderate OSA war in dieser Studie bei 9% der Männer und 4% der Frauen nachweisbar. Bei 4% der Männer und 2% der Frauen wurde eine klinische Beeinträchtigung in Form von Tagesmüdigkeit nachgewiesen (Young et al. 1993). Eine Folgeuntersuchung

dieser Kohorte im Verlauf von 1993 bis 2011 zeigte eine Zunahme der Prävalenz von OSA, die unter anderem in der Zunahme der Adipositas begründet war. Demnach traten ein mildes OSA bei 34% der Männer und 18% der Frauen auf. Ein moderates und schweres OSA trat bei 13% der Männer und 6% der Frauen auf. Ein mildes OSA mit klinischen Symptomen trat bei 14% der Männer und 5% der Frauen auf (Peppard et al. 2013). Für die europäische Bevölkerung fand sich in einer spanischen Erhebung (n=2148) eine Prävalenz für OSA, gemessen an einem  $AHI \geq 10/h$  in der mittelalten Bevölkerung (30-70 Jahre) von 19% bei Männern und 15% bei Frauen (Durán et al. 2001). Des Weiteren zeigte sich eine Zunahme der Prävalenz und des Schweregrades mit zunehmenden Alter und Krankheitsverlauf sowohl in der US-amerikanischen (Young et al. 2002) als auch in der europäischen Bevölkerung (Lee et al. 2008; Durán et al. 2001).

### **1.2.2 Risikofaktoren**

Etablierte Risikofaktoren für die Entstehung einer OSA sind Übergewicht (Adipositas,  $BMI \geq 30$ ), männliches Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Alkohol, Schlafmittel, Nikotinabusus, und individuelle anatomische Besonderheiten wie Tonsillenhyperplasie, Polypen, Nasenscheidewandverkrümmung, dolichofaszialer Gesichtstyp, Akromegalie der Zunge, angeborene Fehlbildungen wie Pierre-Robin-Sequenz oder Goldenhar-Syndrom (Al Lawati, Nabil M. et al. 2009; Young et al. 2004; Lee et al. 2008). Eine mögliche familiäre Prädisposition (Al Lawati, Nabil M. et al. 2009) wird aktuell kontrovers diskutiert.

### **1.2.3 Symptome**

Die OSA manifestiert sich klinisch mit folgenden Symptomen: Schnarchen, ausgeprägte Tagesmüdigkeit und Tagesschläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, erhöhte Unfallgefahr (Young et al. 1997), sowie einer erhöhten Gefahr für kardiovaskuläre Begleit- und Folgeerkrankungen wie sekundäre Hypertonie und koronare Herzkrankheit (KHK) (Budhiraja et al. 2010; Somers et al. 2008; Zamarrón et al. 2013; Lee et al. 2008).

### **1.2.4 Diagnostische Kriterien**

Grundlage der Diagnose ist eine ausführliche Anamnese (Vorerkrankungen, Tagesmüdigkeit, Schnarchen etc.) wie auch eine klinische Untersuchung (Nackenumfang, BMI, Alter etc.) Die Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt über den Nachweis von nächtlichen Apnoe-/Hypopnoephasen mittels Polysomnografie als aktuellen Goldstandard.

Diagnostische Kriterien einer OSA sind nach AASM (Iber 2007; Berry et al. 2012):

1. Mindestens einer der folgenden Punkte ist erfüllt:
  - der Patient berichtet über unerwünschte Schlafphasen während des Tages, über Tagesschläfrigkeit, nicht erholsamen Schlaf, Müdigkeit, Schlaflosigkeit,
  - der Patient erwacht mit Atempausen, Schnappen nach Luft oder Erstickungsanfällen,
  - der Bettpartner berichtet über lautes Schnarchen oder Atempausen während des Schlafes des Patienten
2. Eine polysomnografische Untersuchung zeigt folgende Auffälligkeiten:
  - 5 oder mehr respiratorische Ereignisse, z. B. Apnoen, Hypopnoen oder RERAs (respiratory effort related arousal) pro Stunde Schlaf,
  - Zeichen der erhöhten Atemarbeit während aller oder während eines Teils der respiratorischen Ereignisse
3. Die Erkrankung kann nicht besser durch andere bestehende Schlafstörungen, internistische oder neurologische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme oder Substanzmissbrauch erklärt werden.

### **1.2.5 Therapie**

Die Therapie der OSA gliedert sich in Deutschland nach der S2-Leitlinie der AWMF von 2011, die zurzeit überarbeitet wird, in einen konservativen, einen apparativen und einen operativen Teil. Die konservative Therapie umfasst Gewichtsreduktion, Schlafhygiene und Rückenlageverhinderung. Eine medikamentöse Therapie ist zurzeit nicht etabliert. Die apparative Therapie, der Goldstandard für moderate und schwere OSA, umfasst die nasale Beatmungstherapie mittels CPAP (continuous positiv airway pressure), orale (Unterkieferprotrusionsschiene) und nasale (Dilatatoren) Hilfsmittel. Die operative Therapie umfasst chirurgische Korrekturen an Nase, Nasopharynx, Gaumen und Tonsillen, die zu einer Verbesserung des Luftflusses ohne Okklusionen oder Verwirbelungen führen sollen. Diese sind abhängig von der jeweiligen Anatomie und an die individuellen Gegebenheiten des Patienten anzupassen.

### **1.3 Pathophysiologie der OSA**

Pathophysiologisch liegt der obstruktiven Schlafapnoe eine funktionelle Instabilität der oberen Atemwege, speziell des pharyngealen Teils des Nasenrachenraumes zugrunde. Oropharynx und Luftröhre sind relativ gut durch Knorpel und Knochen stabilisiert und neigen daher nicht zum Kollabieren. Neben den anatomischen Begebenheiten (z.B. Retrognathie, Tonsillenhyperplasie) führen auch Druck- und Kräfteungleichgewichte, sowie

neuromuskuläre Degeneration zu einer Verschlechterung des Luftflusses mit konsekutiven Hypoxämien und sympathischer Aktivierung (Stuck et al. 2013; Dempsey et al. 2010; McGinley et al. 2008).

Weshalb eine Obstruktion der Atemwege allerdings nur bei manchen Personen auftritt, ist noch nicht abschließend geklärt. Hierbei werden verschiedene Theorien postuliert. Eine davon ist die Theorie der neuromuskulären Degeneration, bei der es vermutlich durch Schnarchen zu einem Vibrationstrauma der pharyngealen Muskulatur kommt. Dies zeigt sich in einer verminderten Vibrationsschwelle, einer histologisch nachweisbaren neuromuskulären Degeneration und einer reduzierten pharyngealen Sensibilität bei OSA-Patienten (McGinley et al. 2008).

Eine weitere Theorie nennt das gestörte Kräfte- und Druckgleichgewicht als Ursache einer OSA. Dabei kann der durch parapharyngeale Fettdepots erhöhte extraluminale Druck auf den Pharynx diesen einengen und einen Kollaps der Atemwege begünstigen. Weiterhin führen die inspiratorischen Sogkräfte bei verringerter oder nicht ausreichender Kraft der dilatativen Muskulatur zum Kollaps der Atemwege. Beim Schlafen kommt es zusätzlich zu einer Abnahme des Muskeltonus (vor allem in den Tiefschlafphasen), wodurch sich die Kontraktionskraft der pharyngealen Muskulatur weiter verringert. Ist dabei ein individueller Punkt überschritten, genügt die Kraft der Dilatoren nicht mehr aus, um die Luftwege offen zu halten (Stuck et al. 2013).

Durch den Kollaps der oberen Atemwege kommt es nun zur konsekutiven Sauerstoffdesaturation des Blutes. Dies führt über die Chemorezeptoren im Bulbus Caroticus zur Steigerung des Sympathikotonus und damit einhergehend zu einer erhöhten Atemanstrengung. Hierdurch wird der normale Schlafrhythmus bis hin zum Erwachen des Patienten, dem sogenannten Arousal, gestört (Rupprecht S. et al. 2010; Dempsey et al. 2010).

Die Folgen dieser rezidivierenden Hypoxämien und der Steigerung des Sympathikotonus sind autonome Dysregulation, oxidativer Stress, endotheliale Dysfunktion, Störung des Gerinnungs- und metabolischen Systems, sowie eine Erhöhung des proinflammatorischen Status und werden detailliert im Folgenden erläutert.

### **1.3.1 Autonome Dysregulation**

Die autonome Dysregulation mit Steigerung der sympathoadrenergen Aktivität und Verringerung des Vagotonus stellt eine Folge der OSA dar (Fletcher 2000; Konecny et al. 2014; Fava et al. 2011). Als Ursache für die Entstehung werden die intermittierenden Hypoxämien, die damit verbundenen Arousals und die Fragmentation des Schlafes diskutiert (Fletcher 2000; Konecny et al. 2014). Die genauen Pathomechanismen zur Entstehung der Dysregulation sind allerdings noch nicht abschließend geklärt.

Aufgrund zunehmender Hypoxämie und Hyperkapnie bei OSA werden die Chemorezeptoren im Bulbus Caroticus aktiviert, die das autonome Nervensystem zur Atemantriebssteigerung anregen (Stuck et al. 2013; Rupprecht S. et al. 2010). Durch das Fortbestehen dieser intermittierenden Hypoxämien und Aktivierung des autonomen Nervensystems kommt es im Verlauf zur Adaption des Körpers und einer konstanten Aktivierung auch im Wachzustand und damit zur anhaltenden Dysregulation (Fava et al. 2011).

Die Störung des sympathisch-parasympathischen Gleichgewichts führt weiterhin zur Zunahme der nächtlichen Norepinephrinkonzentration im Plasma (Arias et al. 2008) und damit zur verstärkten Lipolyse mit Freisetzung von Fettsäuren. Diese aktivieren zusätzlich inflammatorische Signalwege und besitzen eine Bedeutung bei der Ausbildung einer Insulinresistenz (Arnardottir et al. 2009; Fletcher 2000).

Eine CPAP-Therapie kann bei OSA die erhöhte Plasmakonzentration von Norepinephrin senken und so die Dysregulation verbessern. Dies untermauert die Annahme eines Zusammenhanges zwischen OSA und der gesteigerten Norepinephrinkonzentration als Zeichen der autonomen Dysregulation (Mills et al. 2006).

### **1.3.2 Oxidativer Stress**

Die Verlegung der oberen Atemwege bei OSA führt zu intermittierenden Hypoxämien. Dabei ist davon auszugehen, dass chronisch intermittierende Hypoxämien mit anschließender Reoxygenierung ähnliche Signalwege auslösen wie wiederholte Ischämien mit Reperfusion (Ryan 2005; Sica et al. 2000; Greenberg et al. 1999; Greenberg et al. 2006). Hierbei kommt es zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) durch eine erhöhte Aktivität der NAD(P)H-oxidase (Stocker und Keaney 2004; Westhoff und Litterst 2012). Die ROS aktivieren wiederum inflammatorische Signalwege, die

zu Entzündungsreaktionen an den Gefäßen und damit zu Arteriosklerose führen können (Arnardottir et al. 2009; Fava et al. 2011).

Unter CPAP-Therapie war die Konzentration an ROS, gemessen an Surrogatparametern ( $\text{H}_2\text{O}_2$  im Atemkondensat) rückläufig (Westhoff und Litterst 2012). Daher lässt sich auch hier ein Zusammenhang zwischen OSA und der Bildung von ROS als Zeichen oxidativen Stresses annehmen.

### **1.3.3 Endotheliale Dysfunktion**

Ursache für die endotheliale Dysfunktion scheint der oxidative Stress und die erhöhte Konzentration an ROS zu sein (Varadharaj et al. 2014; Lurie 2011a). Die ROS führten zu einem Ungleichgewicht der eNOS. So war die Grundexpressionsrate von eNOS um 59% und phosphorylierter eNOS um 94% bei OSA-Patienten im Vergleich zu nicht-OSA Patienten verringert. Dagegen war die Expression von Nitrotyrosin und COX-2 bei OSA-Patienten um das Fünffache erhöht (Jelic et al. 2008; Jelic et al. 2010). eNOS und phosphorylierte eNOS wirkten dabei als Vasodilatoren, während Nitrotyrosine und COX-2 das Angebot an freien NO verringerten und somit zur Vasokonstriktion führten.

Eine vierstündige tägliche CPAP-Therapie konnte die Expression wieder normalisieren, wodurch ein Zusammenhang zwischen OSA und der endothelialen Dysfunktion naheliegend ist (Jelic et al. 2008; Lurie 2011b).

Zusätzlich resultiert aus der endothelialen Dysfunktion, neben einer verstärkten Vasokonstriktion, eine Proliferation von glatten Muskelzellen und Hyperkoagulabilität, die zu vermehrten vaskulären Pathologien wie arterieller Hypertension und Arteriosklerose führen können (Budhiraja und Quan 2005; Budhiraja et al. 2005; Croce und Libby 2007).

### **1.3.4 Störung des Gerinnungssystems**

Die OSA führt zu einer verstärkten prokoagulatorischen Aktivität, die eng mit der endothelialen Dysfunktion und dem oxidativen Stress verknüpft ist (Fava et al. 2011; Lurie 2011a). So konnte bei OSA-Patienten eine erhöhte Konzentration an Plasminogen Activator Inhibitor Typ 1 (PAI-1) festgestellt werden. Allerdings wurden hier Confounder wie Übergewicht und Hypertonie, die auch zur Erhöhung von PAI-1 führen können, nicht beachtet (Ploplis 2011). Weiterhin konnten bei OSA-Patienten eine erhöhte Plättchenaktivität, erhöhte Plasmafibrinogenkonzentration und eine verringerte fibrinolytische Aktivität, die zu

einer Hyperkoagulopathie führten, nachgewiesen werden (Sanner et al. 2000; Känel und Dimsdale 2003).

Unter einer CPAP-Therapie konnte eine Verbesserung der oben genannten Faktoren erreicht werden, was einen Zusammenhang mit einer OSA nahelegt (Bokinsky et al. 1995; Hui et al. 2004; Toukh et al. 2012; Phillips et al. 2012; Känel et al. 2006).

### **1.3.5 Metabolische Störungen**

Die OSA ist mit einer verschlechterten Homöostase von Insulin und Glucose assoziiert. Dies zeigte sich in einer erhöhten Insulinresistenz in übergewichtigen und nicht-übergewichtigen OSA-Patienten im Vergleich zu nicht-OSA-Patienten (Vgontzas et al. 2003; Ip, Mary S M et al. 2002; Seicean et al. 2008; Reinke et al. 2011; Kapsimalis et al. 2008; Shamsuzzaman et al. 2014b). Weiterhin konnte eine Erhöhung der Plasmaleptinkonzentration bei OSA Patienten nachgewiesen werden, die mit Adipositas und Diabetes mellitus assoziiert ist (Phillips et al. 2000; Chen et al. 2014; Zhang et al. 2014; Kapsimalis et al. 2008).

Diese Effekte der OSA konnten sich unter einer CPAP-Therapie normalisieren (Chen et al. 2014; Baburao und Souza 2014). Zusammenfassend zeigt dies, dass OSA durch Beeinflussung der Glukose- und Insulinhomöostase einen Einfluss auf den Zellmetabolismus, die Entstehung von Diabetes mellitus und die Arteriosklerose nehmen könnte.

### **1.3.6 Inflammation bei OSA**

Wie schon gezeigt nimmt eine OSA Einfluss auf viele systemische Regelkreise des menschlichen Organismus. So beeinflusst es auch Zellen, die für die Freisetzung pro- und antiinflammatorischer Cytokine verantwortlich sind. In diversen Studien konnten die Signalwege der Inflamationsreaktion teilweise aufgeklärt werden. Eine wichtige Rolle spielen hierbei die Transkriptionsfaktoren Nuclear-factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) und die Hypoxie-induzierten Faktoren (HIFs). Als Ursache für die erhöhte NF- $\kappa$ B-Aktivität kommen der oxidative Stress und die ROS in Frage (Lurie 2011b; Ryan 2005; Htoo et al. 2006). Während HIF vor allem bei dauerhafter Hypoxie ausgeschüttet wird, ist das Auftreten von NF- $\kappa$ B eher an intermittierende Hypoxien gebunden. Bei einer OSA treten, je nach Schweregrad, intermittierende Hypoxämien mit anschließender Reoxygenierung auf ein normales Level ( $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ ) und intermittierende Hypoxämien ohne Reoxygenierung auf ein normales Level, was einer dauerhaften Desaturation entspricht, auf. Dadurch können bei einer OSA beide Transkriptionsfaktoren überexprimiert sein. Beide Faktoren regeln die Freisetzung diverser

proinflammatorischer Mediatoren, so unter anderem  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6, IL-8, iNOS, PAI-1, Angiotensinogen (Lurie 2011b; Arnardottir et al. 2009; Arnardottir et al. 2012; Htoo et al. 2006). Die Bedeutung von NF- $\kappa$ B zeigte sich in diversen Versuchen, bei denen man eine erhöhte NF- $\kappa$ B-Aktivität in zirkulierenden Monozyten und Neutrophilen bei OSA-Patienten feststellte (Htoo et al. 2006; Greenberg et al. 2006). Weiterhin fand man eine erhöhte Aktivität der NF- $\kappa$ B in frisch entnommenen venösen Endothelzellen von übergewichtigen OSA-Patienten verglichen mit übergewichtigen nicht-OSA-Patienten (Jelic et al. 2010). Weitere Studien zeigten eine Konzentrationssteigerung proinflammatorischer NF- $\kappa$ B-assoziiierter Mediatoren wie zum Beispiel CRP (Yokoe et al. 2003; Roche et al. 2009; Arnardottir et al. 2012; Xie et al. 2013),  $\text{TNF}\alpha$  (Minoguchi et al. 2004; Xie et al. 2013), IL-1 (Almendros et al. 2011), IL-6 (Arnardottir et al. 2012; Xie et al. 2013), IL-8 (Xie et al. 2013) und Endothelin-1 (Phillips et al. 1999). Allerdings ist hier die Datenlage, vor allem nach Beachtung weiterer Einflussgrößen auf die Expression, noch inkonsistent.

Letztlich kann angenommen werden, dass sich der Organismus durch die Auswirkungen der OSA in einem erhöhten subklinischen Zustand der Inflammation, messbar an erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Mediatoren, befindet. Dafür spricht außerdem eine Normalisierung der Laborparameter nach erfolgter CPAP-Therapie (Arias et al. 2008; Toukh et al. 2012; Büchner et al. 2011).

An dieser Stelle sei auch eine Studie erwähnt, die mithilfe eines  $\text{TNF}\alpha$ -Blockers (Etanercept) eine signifikante Reduktion der Tagesschläfrigkeit bei übergewichtigen OSA-Patienten erreichen konnte (Vgontzas et al. 2004).

#### **1.4 Zusammenhang zwischen OSA und Sepsis**

Aufgrund der in Kapitel 1.3 beschriebenen Zusammenhänge zwischen OSA und einem proinflammatorischen Status ist anzunehmen, dass OSA auch auf die Entstehung einer Sepsis Einfluss nehmen kann. Bei der Sepsis kommt es ähnlich wie bei der OSA zur Dysregulation verschiedener physiologischer Systeme. So beeinflusst eine Sepsis ebenso das autonome und endokrine, das metabolische, das kardiovaskuläre, das endotheliale und das Gerinnungssystem (Rittirsch et al. 2008). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine OSA die Mortalitätsrate bei Sepsispatienten steigerte ( $\text{OR}=1,8$   $95\text{-CI}=1,23\text{-}2,66$ ) (Huang et al. 2014). Weiterführende Studien zu diesem Thema fehlen allerdings.



## **1.5 Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen**

Die OSA ist ein etablierter kardiovaskulärer Risikofaktor (Sorajja 2008; Aboyans et al. 2000; Peker et al. 2002; Koehler und Schäfer 1996; Schäfer et al. 1998; Schäfer et al. 1999; Costa et al. 2014). So war bei über der Hälfte der Patienten mit klinisch diagnostizierter KHK ein klinisch relevantes OSA nachweisbar (Sorajja 2008). In einer weiteren Untersuchung konnte bei 30,5% der Patienten mit angiografisch gesicherter KHK eine OSA nachgewiesen werden, während in der Kontrollgruppe nur 19,7% eine OSA hatten (Schäfer et al. 1999). Eine subklinische Verkalkung der Koronargefäße konnte sogar bei 67% der OSA-Patienten nachgewiesen werden, während in der Kontrollgruppe lediglich 31% eine Koronargefäßverkalkung aufwiesen. Weiterhin nahm die Verkalkung signifikant mit dem Schweregrad der OSA gemessen am AHI zu (Sorajja 2008).

Einen Zusammenhang zwischen OSA und Arteriosklerose, beziehungsweise der vaskulären Entzündungsreaktion, konnte durch Messungen der Intima-Media-Dicke der Karotiden festgestellt werden. Diese korrelierte mit der Anzahl an Hypoxieereignissen pro Stunde und damit auch mit dem Schweregrad der OSA (Minoguchi et al. 2005). OSA determinierte weiterhin maßgeblich den Schweregrad und die Progression der koronaren Arteriosklerose (Wolf et al. 2007; Arnaud et al. 2009; Ryan et al. 2010; Kent et al. 2011; Jelic et al. 2008; Stiefel et al. 2013; Jelic und Le Jemtel, Thierry H 2008).

Diese proatherogenen Effekte der OSA beruhen dabei auf direkten und indirekten Einflüssen. Direkten Einfluss nimmt die OSA über repetitive Desaturationen mit konsekutiver Hypoxie und gesteigerter sympathischer Aktivität, erhöhtem oxidativen Stress mit endothelialer Dysfunktion, Aktivierung der glatten Gefäßmuskelzellen, erhöhter Expression von Adhäsionsmolekülen, gesteigerter Monozyten- und Lymphozytenaktivierung, erhöhter Lipidbeladung von Makrophagen und erhöhtem proinflammatorischem Status (Lurie 2011a; Stocker und Keaney 2004; Arnaud et al. 2009) (Abb.1). Indirekt verstärkt eine OSA etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonus, Adipositas und Diabetes mellitus (Nieto et al. 2000; Peppard et al. 2000; Lee et al. 2008; Konecny et al. 2014; Kuniyoshi, Fatima H Sert et al. 2010; Hla et al. 2008; Priou et al. 2014; Phillips und Somers 2003; Budhiraja et al. 2005; Budhiraja und Quan 2005; Budhiraja et al. 2010).

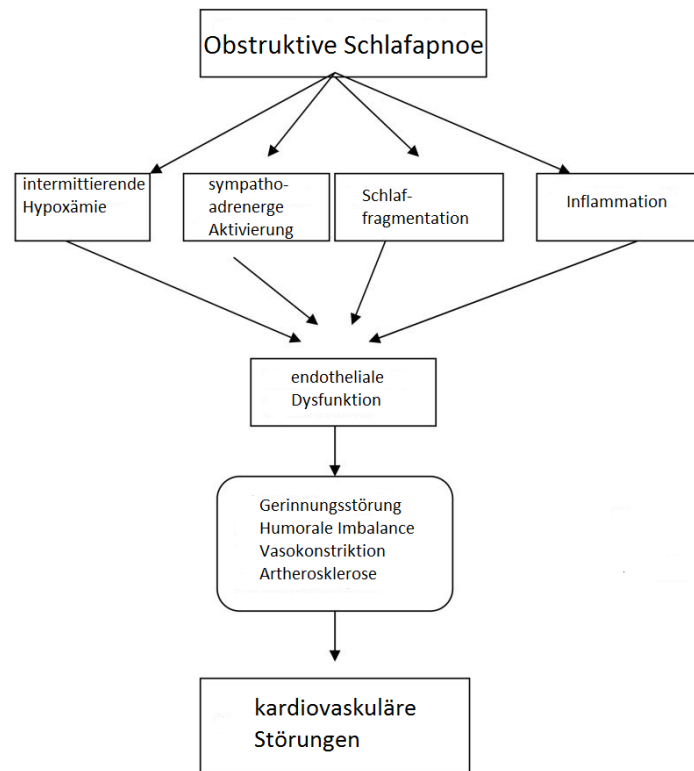


Abb. 1: OSA und dessen pathophysiologische Auswirkungen modifiziert nach: Budhiraja et al.; Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders; 2010, Respiratory Care 55 (10) p.1322-32

## 1.6 KHK und koronare Bypasschirurgie bei OSA-Patienten

Die koronare Bypass-Operation ist eine der häufigsten großen chirurgischen Operationen weltweit und stellt eine der am höchsten standardisierten Operationen dar. Da OSA und eine KHK in engem Zusammenhang stehen (s. Kap 1.5), wiedergespiegelt in einer hohen Prävalenz von OSA bei Patienten mit KHK (Roques et al. 1999; Kaw et al. 2006; Danzi-Soares, Naury de Jesus et al. 2012), bietet sich die elektive koronare Bypass-Chirurgie als gut standardisiertes und somit vergleichbares Operationsmodell an, um einen möglichen Zusammenhang zwischen OSA und postoperativer Mortalität und Morbidität bei KHK-Patienten zu untersuchen.

## 1.7 OSA als möglicher postoperativer Risikofaktor

Aufgrund der in Kapitel 1.3 bis 1.5 dargestellten, mannigfaltigen pathophysiologischen Konsequenzen einer OSA stellt sich die Frage, inwieweit diese das postoperative Outcome beeinflusst.

Es ist bekannt, dass operative Eingriffe mit Notwendigkeit zur Intubationsnarkose nachhaltig die physiologische Homöostase stören können (Schneemilch et al. 2004). Auch chronische

Erkrankungen, die mit einer gestörten prä- und perioperativen Homöostase einhergehen, können den postoperativen Genesungsprozess beeinflussen (Auckley und Bolden 2012; Kaw et al. 2011; Vasu et al. 2012; Rennotte 1995). So führt ein Diabetes mellitus zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität nach chirurgischen Eingriffen. Auch eine Hypertonie, sowie eine vorbestehende KHK gelten als Risikofaktoren für chirurgische Eingriffe, da sie deren Outcome negativ beeinflussen (Thourani et al. 1999; Bucerius et al. 2003).

Die OSA ist pathophysiologisch eng mit diesen chronischen Erkrankungen assoziiert (s. Kap. 1.3). So besteht unter anderem ein Zusammenhang zwischen OSA und Diabetes mellitus (Kendzerska et al. 2014b; Seicean et al. 2008; Baburao und Souza 2014; Ip, Mary S M et al. 2002), sowie zu sekundärer Hypertonie (Lavie 2009) und einer KHK (Nieto et al. 2000; Somers et al. 2008).

Das weitreichende OSA-assozierte pathophysiologische Störungsmuster und die Überschneidung mit anderen chronischen Erkrankungen legen damit eine unabhängige Beeinflussung der postoperativen Genesung durch OSA analog zu retrospektiven Studien nahe (Memtsoudis et al. 2014; Roques et al. 1999). So zeigte sich eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität nach Hüft- und Knieersatzoperationen bei OSA-Patienten (Gupta et al. 2001). Auch wurde eine erhöhte Inzidenz postoperativer Komplikationen nach verschiedenen elektiven Eingriffen von 44% bei OSA-Patienten im Vergleich zu 28% bei nicht-OSA-Patienten gefunden, die mit der Schwere der OSA gemessen am ODI (oxygen desaturation index) zunahm (Liao et al. 2009; Hwang et al. 2008). Auf andere kardiovaskuläre postoperative Komplikationen wie Restenosen, fortschreitende Arteriosklerose und Gesamtgenesungsdauer scheint eine OSA ebenso einen starken Einfluss zu nehmen (Sovova et al. 2011). Eine Metaanalyse von 2012 zeigte vermehrte postoperative Komplikationen bei OSA-Patienten im Vergleich zu nicht-OSA-Patienten in Form von postoperativen Desaturationen, respiratorischen Einschränkungen, kardialen Ereignissen und einer längeren intensivmedizinischen Betreuung (Kaw et al. 2012a; Kaw et al. 2012b). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine OSA das Risiko einer Enzephalopathie, einer postoperativen Infektion, vor allem der Mediastinitis (8,1% vs 1,6%) erhöht (Kaw et al. 2006). Prospektive, kontrollierte Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen Assoziation zwischen OSA und postoperativer Morbidität und Mortalität sind allerdings nur in geringem Umfang vorhanden.

## **2 Ziele der Arbeit und Hypothesen**

Trotz der hohen Prävalenz von obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSA) und Hinweisen aus kleineren, meist retrospektiven Studien, dass eine OSA das postoperative Outcome negativ beeinflusst, existieren aktuell noch keine großen prospektiven Studien zu diesem Schwerpunkt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb die Aufdeckung eines potenziellen Zusammenhangs zwischen OSA und einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität nach elektiver koronarer Bypassoperation mit besonderen Fokus auf infektiöse Komplikationen bei Patienten mit und ohne OSA.

Hierzu führten wir eine bizenrische, prospektive Beobachtungsstudie in Form einer Kohortenstudie durch. Diese erhielt den Titel: „Obstructive Sleep Apnea postoperative Risk Stratification Trial“ (OSARST).

Unsere Hypothesen lauteten:

1. Die obstruktive Schlafapnoe ist ein Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Komplikationsrate. Ursächlich dafür sind die andauernden rekurrenden nächtlichen apnoe-vermittelten Hypoxiephasen und die daraus resultierenden negativen Folgen auf das kardiovaskuläre System und das autonome Nervensystem, sowie der erhöhte inflammatorische Status.
2. Die Anzahl und der Schweregrad der postoperativen Komplikationen nehmen mit dem Schweregrad der Schlafapnoe zu.
3. Die durch obstruktive Schlafapnoe verursachte erhöhte postoperative Komplikationsrate beruht primär auf vermehrten infektiösen Komplikationen. Ursächlich dafür ist ein durch die obstruktive Schlafapnoe verursachter proinflammatorischer Status, welcher bereits präoperativ vorhanden ist und postoperativ zu einer exagierten Entzündungsreaktion mit Prädisposition für eine Sepsis führt. Der proinflammatorische Status bedingt ebenfalls eine erhöhte Anzahl postoperativer infektiöser Komplikationen wie Wundinfektionen und Pneumonien.

Zur Klärung dieser Fragestellungen wurde der Einfluss eines präexistenten Schlafapnoesyndroms auf den postoperativen Genesungsverlauf bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und elektiver koronarer Bypassoperation prospektiv untersucht. Dieses Operationsverfahren bietet sich vor allem aufgrund der hohen Standardisierung des Verfahrens und der hohen Prävalenz von OSA unter KHK-Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterziehen, an.

## **3 Methodik und Material**

### **3.1 Studienaufbau**

Um die Fragestellung einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität mit besonderem Fokus auf inflammatorische Komplikationen nach elektiven Bypassoperationen bei Patienten mit und ohne OSA zu untersuchen, führten wir eine bizontrische, prospektive Beobachtungsstudie in Form einer Kohortenstudie durch.

Die Studie wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Jena vorgelegt und von dieser verabschiedet (Entscheidung Ethikkommission s. Anhang). Weiterhin wurde sie in das deutsche Studienregister eingetragen (DRKS00000704).

An der Studie „Obstructive Sleep Apnea postoperative Risk Stratification Trial - OSARST“ teilnehmende Krankenhäuser waren das Universitätsklinikum Jena (UKJ) mit ihren Abteilungen für Herzchirurgie, Neurologie und Anästhesiologie/Intensivmedizin, sowie das Herz-Kreislaufzentrum Rotenburg an der Fulda mit den dort beteiligten Abteilungen für Herzchirurgie, Intensivmedizin/Anästhesiologie und Neurologie.

Die Studie war in einen prä- und einen postoperativen Teil gegliedert (Abb.2). Im präoperativen Teil erfolgte die Aufnahme, die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung (Einverständniserklärung und Patientenaufklärung s. Anhang), Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien, das Screening auf obstruktive Schlafapnoe und die non-invasive Blutdruck- und EKG-Messung. Weiterhin fand am UKJ eine Blutentnahme zur laborchemischen Untersuchung statt. Im postoperativen Teil schloss sich die 7-tägige Beobachtung des Heilungsverlaufs an. Dabei wurden ITS- und Gesamtverweildauer im Krankenhaus, sowie postoperative Komplikationen auf ITS und Normalstation dokumentiert. Nach 30 Tagen wurde ein telefonisches Follow-Up durchgeführt. Alle Patientencharakteristika und Ereignisse wurden im Case Report Form (CRF s. Anhang) dokumentiert.

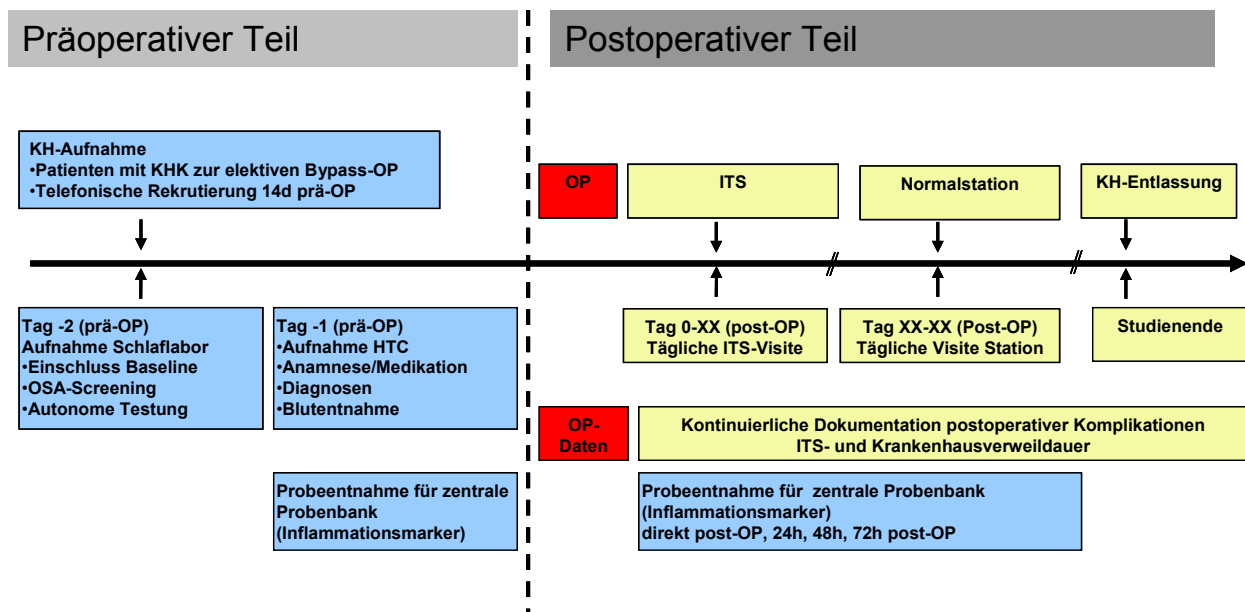


Abb.2: Studienaufbau

### 3.1.1 Präoperativer Abschnitt

Der präoperative Teil begann mit der Patientenrekrutierung ca. 14 Tage vor der Operation per Telefon. Bei Einwilligung wurden die Patienten in Jena 2 Tage vor der Operation in die Klinik für Neurologie einbestellt. In Rotenburg traten die Patienten 1 Tag vor der Operation in die Klinik ein.

Hierbei erfolgten die Aufklärung und Einwilligung, die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Anamnese mit Feststellung der Risikofaktoren, Vorerkrankungen und der aktuellen Medikation, sowie das Polygrafiescreening.

#### 3.1.1.1 Anamnese und Erfassung der Risikofaktoren

Initial wurden demografische und anthropometrische Daten wie Alter, Gewicht, Größe, BMI und Halsumfang ermittelt. Weiterhin wurde die Schlafqualität mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) erhoben.

Bezüglich der Anamnese wurden die aktuelle Medikation (Statine, Nitrate,  $\beta$ -Blocker, Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Hemmer, AT-Antagonisten, Diuretika, Ca-Kanal-Blocker, Antidepressiva, Antikonvulsiva), sowie die Vorerkrankungen und Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Raucheranamnese, Diabetes mellitus, stattgehabter Myokardinfarkt oder Apoplex, pAVK, Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin

über 106µmol/l, nicht metastasiertes Tumorleiden, chronische Lungenerkrankung, verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Schwere der koronaren Herzkrankheit) erfasst.

### **3.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden männliche und weibliche Patienten mit stabiler koronarer 2-3 Gefäßerkrankung und geplanter elektiver koronarer Bypassoperation nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung und entsprechender schriftlicher Teilnahmeeinwilligung eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Begleiterkrankungen, die einen starken Einfluss auf das postoperative Outcome haben, wie globale respiratorische Insuffizienz, Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), akuter Myokardinfarkt, Immunsuppression bei Chemotherapie, AIDS, hämatologische Erkrankungen, Alkoholabhängigkeit, Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, bereits behandeltes OSA (CPAP-Beatmung) und Leberversagen oder Leberzirrhose (Child-Pugh C).

Einzelne Personen konnten die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden. Allerdings war eine Benennung der Gründe durch den Patienten erwünscht. Zeitpunkt und Gründe (falls vorhanden) sollten dann im CRF dokumentiert werden. Bei nachträglich festgestellten Verstößen gegen Ein- und Ausschlusskriterien wurden Patienten ebenso ausgeschlossen.

### **3.1.1.3 Schlafapnoe-Screening**

Die Diagnose eines Schlafapnoesyndroms erfolgte präoperativ mittels nächtlicher kardiorespiratorischer Polygrafie (SomnoScreen®, SomnoMedics, Randersacker, Deutschland, Klasse-3-Gerät) unter Ableitung eines EKG (1-Kanal-EKG), der thorakalen und abdominalen Atemexkursion (piezoelektrische Dehnungssensoren), dem Atemfluss (Thermistor bzw. nasaler Drucksensor), der Körperlage (elektromechanischer Lagesensor) sowie der peripheren Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie (SaO<sub>2</sub>) gemäß den Kriterien der American Association of Sleep Medicine (AASM) (Iber 2007; Iber 2005; Berry et al. 2012).

Folgende polygraphische Parameter wurden für die Studie erfasst:

- Apnoe/Hypopnoe-Index (Ereignisse pro Stunde, AHI)
- Obstruktiver Apnoe/Hypopnoe-Index (obstruktive Ereignisse pro Stunde, oAHI)
- Zentraler Apnoe/Hypopnoe-Index (zentrale Ereignisse pro Stunde, cAHI)



- Desaturationsindex ( $\geq 3\%$  Oxyhämoglobin-Desaturationsereignisse pro Stunde)
- mittlere nächtliche Oxyhämoglobinsättigung
- nächtliche Hypoxiezeit (prozentualer Anteil Oxyhämoglobinsättigung  $\leq 90\%$  bezogen auf die Gesamtmessdauer)

Dabei war ein Ereignis nach den Kriterien der AASM als Apnoe zu werten, wenn folgende Kriterien erfüllt waren (Iber 2007; Berry et al. 2012):

- Reduktion des Atemflusssignals des Thermistors um  $\geq 90\%$
- Dauer der Reduktion  $\geq 10$  Sekunden

Als Hypopnoe war ein Ereignis zu werten, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- das Atemflusssignal um mindestens 50% im Vergleich zum Ausgangswert fiel
- diese Verminderung mindestens 10 Sekunden andauerte
- die periphere Sauerstoffsättigung um wenigstens 3% im Vergleich zum Ausgangswert fiel oder das Ereignis Arousal-korreliert war

Hypopnoen wurden als Apnoen gewertet, wenn im Verlauf zeitweise das Kriterium einer Apnoe erfüllt wurde.

Aufgrund der verringerten Spezifität des portablen kardiorespiratorischen Polygrafiescreenings bei einem  $AHI \geq 5/h$ , legten wir als Grenzwert für eine milde OSA einen  $AHI \geq 10/h$  und für eine moderate / schwere OSA einen  $AHI \geq 20/h$  fest (El Shayeb et al. 2014). Das Ergebnis des Polygrafiescreenings wurde dabei bis Studienende nicht bekannt gegeben, sodass der postoperative Verlauf verblindet dazu erhoben werden konnte.

Die Aufklärung und Aufnahmeuntersuchung, der Studienein- bzw ausschluss, das Polygrafie-Screening, sowie die postoperativen Visiten wurden dabei von einer weiteren geschulten Doktorandin und mir durchgeführt.

### **3.1.2 Durchführung der Operation**

Am Operationstag wurden die Patienten nach klinikinternem Standardprotokoll auf die koronare Bypassoperation vorbereitet. Bezüglich der Operationsparameter wurden folgende Daten erhoben: präoperative Medikation, Operationsart (off vs. on-pump), Anzahl der Bypässe, Ausführung einer simultanen TEA, Operateur, OP-Dauer, Anzahl der

Bluttransfusionen, Ischämiezeit, Bypass-Zeit, Zeit an der Herz-Lungen-Maschine, Schwierigkeiten bei Intubation sowie intraoperative Komplikationen. Postoperativ wurden die Patienten an die Abteilung für Intensivmedizin/Anästhesiologie zur weiteren Betreuung übergeben.

### **3.1.3 Postoperativer Abschnitt**

Nach der Operation wurde der Patient sieben Tage hinsichtlich des Auftretens postoperativer kardialer, respiratorischer, neurologischer, chirurgischer, renaler und infektiöser Komplikationen überwacht.

Weiterhin wurden für die Beurteilung einer inflammatorischen Reaktion (SIRS) folgende Kriterien erfasst:

- Fieber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oder Hypothermie  $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$  (Messung rektal, vesikal oder intravasal)
- Tachykardie mit HF  $\geq 90/\text{min}$ .
- Tachypnoe (AF  $\geq 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation ( $\text{paCO}_2 \leq 36\text{mmHg}$ )
- Leukozytose ( $\geq 12.000/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4000/\mu\text{l}$ ) oder  $\geq 10\%$  unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Ein SIRS bestand, wenn 2 dieser 4 Kriterien erfüllt waren. Für die Diagnose einer Sepsis bedurfte es zweier positiver SIRS-Kriterien, sowie zusätzlich eines Verdachtes oder eines Nachweises einer Infektion.

Zur Beurteilung einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks wurden folgende Kriterien erfasst:

- akute Enzephalopathie: Vigilanzminderung, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- arterielle Hypotension: syst  $\leq 90\text{mmHg}$  und/oder MAD  $\leq 70\text{mmHg}$  für mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumensubstitution unter Ausschluss anderer Schockursachen
- relative oder absolute Thrombozytopenie: Thrombozytenabfall um  $\geq 30\%$  in 24 Stunden oder Thrombozytenzahl  $\leq 100.000/\mu\text{l}$  unter Ausschluss akuter Blutungen
- arterielle Hypoxie:  $\text{paO}_2 \leq 75\text{mmHg}$  unter Raumluft oder  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250\text{mmHg}$  unter  $\text{O}_2$ -Gabe unter Ausschluss manifester Herz- oder Lungenerkrankungen als Ursache

- renale Dysfunktion: Diurese  $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$  für mindestens zwei Stunden trotz ausreichender Volumenzufuhr und/oder Kreatinin-Anstieg über das Zweifache der Norm
- metabolische Azidose:  $\text{BE} \geq -5 \text{ mmol/l}$  oder Lactat-Anstieg  $\geq 1,5$ -faches der Norm
- Diagnose einer Infektion durch mikrobiologischen Nachweis oder klinische Kriterien

Zur Diagnose einer schweren Sepsis / eines septischen Schocks bedurfte es eines der oben genannten Kriterien, sowie zweier SIRS-Kriterien, wobei eine gesicherte Infektion für die Diagnose obligat war (Rittirsch et al. 2008; Wagner et al. 1994; Rupperecht 2010).

Bei Entlassung wurden die postoperative Gesamtverweildauer, der Überlebensstatus bei Entlassung und die Dauer der postoperativen Beatmung (Dauer kontrollierte/assistierte Beatmung, nicht-invasive Beatmung, Sauerstoffgabe) bestimmt.

Das Studienende war mit erfolgreichem Abschluss des Follow-Ups nach 30 Tagen erreicht. Hierbei wurden telefonisch der Überlebensstatus, erneute Krankenhausaufenthalte nach Entlassung, Wundheilungsstörungen und erneute pektanginöse Beschwerden nach Entlassung erfasst.

## **3.2 Endpunkte der Studie**

### **3.2.1 Primärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt der Studie war ein binärer Kompositendpunkt schwerwiegender postoperativer Komplikation. Dieser umfasste:

- kardiale Komplikationen: Reanimation, kardiogener Schock, Myokardischämie, Implantation eines permanenten Schrittmachers
- respiratorische Komplikationen: akute respiratorische Insuffizienz ( $\text{paCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$  bzw. einer  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ ), Reintubation, Tracheotomie, Dauer der kontrolliert/assistierten Beatmung länger als 24 Stunden
- neurologische Komplikationen: Schlaganfall oder fokale neurologische Ausfälle
- chirurgische Komplikationen: operative Revisionen
- renale Komplikationen: akute dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- infektiöse Komplikationen: Sepsis, tiefe Wundinfektionen, Pneumonien

innerhalb von 7 Tagen nach der OP oder das Versterben innerhalb von 30 Tagen nach der OP.

### 3.2.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte fokussierten sich für diese Dissertation auf die postoperativen inflammatorischen Komplikationen:

- infektiöse Komplikationen: oberflächliche und tiefe Wundinfektion, Pneumonie, urogenitale Infektion, gastrointestinale Infektion, primäre Bakteriämie, Katheterinfektion, Knochen- / Weichteilinfektion, intraabdominelle Infektion, ZNS-Infektion, kardiovaskuläre Infektion, Infektionen unbekannter Lokalisation
- SIRS, Sepsis, schwere Sepsis / septischer Schock

Weitere postoperative sekundäre Endpunkte waren:

- Krankenhausverweildauer, Verweildauer auf Intensivstation, Anzahl der Rückverlegungen auf Intensivstation
- kardiale Komplikationen: Herzstillstand, kardiogener Schock, Low Cardiac Output Syndrom, Myokardischämie, Arrhythmie (supra- und ventrikulär), hypertensive Krise, sowie kardiovaskuläre Interventionen (Katecholaminpflichtigkeit, Assist Device, Schrittmacherrhythmus/-aktivität, Koronarangiografie, Koronarintervention, Kardioversion, Implantation permanenter Schrittmacher)
- respiratorische Komplikationen: akute Hyperkapnie ( $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ), akute Hypoxämie ( $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ ) bei COPD, Aspiration, Pneumonie, Lungenembolie, ARDS, Bronchospasmus, Desaturation ( $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ ) ohne o.g. Ereignisse, sowie respiratorische Interventionen (Reintubation, Tracheotomie)
- neurologische Komplikationen: Schlaganfall, epileptischer Anfall, quantitative und qualitative Bewusstseinsminderung (Koma, Stupor, Vigilanzminderung, Delir)
- chirurgische Komplikationen und Interventionen: Operative Bypass-Revision, operative Revision aus anderen Gründen (Perikardtamponade, Hämatothorax, Blutung, Wundinfektion)
- renale Komplikationen: akute dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Reanimation
- Beatmungsdauer: Dauer kontrollierte/assistierte Beatmung, nicht-invasive Beatmung, Sauerstoffgabe (Angabe in Stunden)
- Überlebensstatus bei Entlassung und 30 Tage nach OP

### **3.3 Fallzahlplanung**

Der Fallzahlplanung lag zum einen die Arbeit von Prinz 2010 zugrunde. Hier konnte in einer Stichprobe von 257 Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit eine OSA-Prävalenz von 51% ( $AHI \geq 10/h$ ) bzw. 61% ( $AHI \geq 5/h$ ) nachgewiesen werden (Prinz et al. 2010). Dabei wurden 257 Patienten mit angiografisch gesicherter KHK mittels kardiorespiratorischer Polygrafie auf das Vorliegen eines zentralen oder obstruktiven Schlafapnoesyndroms untersucht. Die Diagnose einer OSA wurde ab einem  $AHI \geq 10/h$  gestellt.

Weiterhin orientierten wir uns an der Arbeit von Motomura von 2008, die eine postoperative Komplikationsrate von 2,6% bei Patienten ohne OSA im Vergleich zu 13,6% bei Patienten mit OSA bei einer OR von 6 aufzeigte (Motomura et al. 2008). Weitere Arbeiten bestätigten die Ergebnisse von Motomura (Kaw et al. 2006; Hwang 2008).

Unter der Annahme einer OSA-Prävalenz von 50% und einer Komplikationsrate von 2,6% in der Gruppe ohne OSA war ein Stichprobenumfang von 95 Patienten pro Gruppe erforderlich um eine OR=6 mit einer Power von 80% mittels zweiseitigem  $\chi^2$ -Test auf dem Signifikanzniveau von 5% statistisch nachzuweisen. Aus Machbarkeitsgründen war ein Gesamtstudienumfang von 200 Patienten mit auswertbaren Daten für den Haupteinflussfaktor und den primären Endpunkt vorgesehen.

### **3.4 Auswertung und statistische Methoden**

Die Auswertung der von uns erhobenen Daten geschah in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für klinische Studien des Universitätsklinikums Jena.

Die Patientencharakteristika wurden mittels t-Test, Mann-Whitney U Test und Fisher's exact Test messgrößenabhängig verglichen. Alter, Art der Operation und vorbestehende Komorbiditäten wurden als potenzielle Einflussgrößen beziehungsweise Confounder vordefiniert, da diese laut Literatur eine enge Assoziation zwischen OSA und den untersuchten Endpunkten aufwiesen.

Zusätzlich wurden die potentiellen Einflussgrößen, welche einen signifikanten Zusammenhang ( $p \leq 0,02$ ) zu den untersuchten Endpunkten aufwiesen für eine Adjustierung des Ergebnisses genutzt (Maldonado und Greenland 1993). Letztendlich wurden folgende Komorbiditäten und Risikofaktoren als Einflussgrößen bei der Adjustierung berücksichtigt:

Alter, BMI, 3-Gefäß-KHK, Ejektionsfraktion, insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, On-Pump-Chirurgie.

Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels logistischen Regressionsmodellen analysiert. Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten die reine und adjustierte Odds Ratio (OR) mit 95% Confidence Intervall (CI) und der Wald-Test p-Wert berechnet werden. Die Anzahl unabhängiger Variablen in den logistischen Modell war auf 10 Ereignisse pro Variable begrenzt (Peduzzi et al. 1995). Im Falle von keinen Ereignissen in einer Zelle wurden 0,5 in jeder Zelle hinzugefügt und die reine OR berechnet. Metrische Messgrößen wurden mittels Linearmodell unter Zuhilfenahme einer Gamma-Verteilung und Log-Link Funktion bei ungleichmäßiger Verteilung berechnet (Moran et al. 2007). Der Effekt von metrischen Endpunkten auf OSA wurde als reine und adjustierte OR mit 95% CI und Wald-Test p-Wert berechnet. Mit Ausnahme der Confounder-Auswahl ( $p \leq 0,02$ ) wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Alle Daten wurden mittels OpenClinica verwaltet und mittels SAS 9.4 analysiert.

## **4 Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Primär- und Post-Hoc-Analyse der Studie dargestellt. Die wichtigsten Charakteristika der Studienpopulation sind dabei in Tabelle 01 und die wichtigsten OR's des Einflusses einer OSA auf das Outcome in Tabelle 03 zusammengefasst. Die genaue deskriptive Statistik ist in den Tabellen des Anhangs A01, A02 und A03 dargestellt.

### **4.1 Zeitplan der Studie und Rekrutierung**

Die Studie begann mit dem Einschluss des ersten Patienten am 11.01.2011. Die Patientenrekrutierung war am 10.02.2013 mit 240 Patienten abgeschlossen. Die Datenbank konnte am 15.04.2014 geschlossen werden, sodass die statistische Auswertung am 21.07.2014 beendet wurde.

Von den 240 untersuchten Patienten wurden 221 in die Studie eingeschlossen. 19 Patienten konnten wegen Verstößen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien nicht teilnehmen. Ein Patient starb vor der OP und bei einem Patienten wurde keine Operation durchgeführt. Von den verbliebenen 219 Patienten erfolgte die komplette Datenanalyse, abgesehen von einem Patienten, der nicht am 30-Tage Follow-Up kontaktiert werden konnte.

### **4.2 Einfluss von OSA ( $AHI \geq 10$ ) auf den postoperativen Verlauf nach CABG**

Bei 151 von 219 Patienten (Prävalenz: 69%; 95%-CI=62%-75%) konnte ein OSA ( $AHI \geq 10/h$ ) nachgewiesen werden (Tab. 01).

#### **4.2.1 Patientencharakteristika**

Dabei waren OSA-Patienten im Untersuchungskollektiv älter ( $p \leq 0,01$ ), wiesen einen höheren BMI ( $p \leq 0,01$ ) und einen erhöhten Halsumfang ( $p \leq 0,01$ ) auf. Die Schlafqualität, die mittels ESS (Epworth Sleepiness Scale) ermittelt wurde, zeigte keinen Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen ( $p \leq 0,35$ ). Bezüglich der Komorbiditäten fand sich bei OSA-Patienten eine Häufung von insulinabhängigem Diabetes mellitus ( $p \leq 0,01$ ), einer höhergradigen KHK ( $p \leq 0,02$ ) und einer verringerten linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $p \leq 0,04$ ). Weiterhin beobachtete Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives Outcome und Komorbiditäten wie eine Niereninsuffizienz (Kreatinin  $\geq 1,2\text{mg/dl}$ ), eine COPD, ein stattgehabter Schlaganfall oder Myokardinfarkt, eine arterielle Hypertonie, eine Dyslipidämie, ein nicht-

insulinabhängiger Diabetes mellitus, eine pAVK und eine aktuelle Raucheranamnese wiesen keinen Zusammenhang mit einer OSA auf. Ebenso zeigte die Hausmedikation der Patienten keinen Unterschied in den untersuchten Gruppen. (Tab. 01).

Weiterhin ermittelten wir die Sensitivität und die Spezifität des ESS und des Halsumfanges im Vergleich zur Messung mittels nächtlicher kardiorespiratorischer Polygrafie für unsere Studienpopulation. Hierbei zeigte sich für den ESS bei einem Grenzwert von  $\geq 11$  Punkten eine Spezifität von 94,5% und eine Sensitivität von 6,4%. Beim Halsumfang als Indikator zeigte sich bei einem Grenzwert von  $\geq 40$ cm eine Spezifität von 28% und eine Sensitivität von 88,3%.

#### **4.2.2 Chirurgische Intervention**

Im Gesamtkollektiv wurden 161 Patienten mittels On-Pump-Chirurgie operiert, darunter 110 OSA-Patienten ( $p \leq 0,87$ ). 58 Patienten wurden der Off-Pump-Chirurgie zugeführt, darunter 41 OSA-Patienten ( $p \leq 0,87$ ). Die Häufigkeit der durchgeführten Eingriffsarten unterschied sich nicht zwischen beiden Untersuchungsgruppen. OSA-Patienten wurden demnach nicht häufiger speziellen Operationsverfahren zugeordnet (Tab. 01).

#### **4.2.3 Ressourcennutzung**

Bei OSA-Patienten zeigte sich eine Verlängerung der ITS-Aufenthaltsdauer ( $p \leq 0,01$ ) und der invasiven Beatmungsdauer ( $p \leq 0,05$ ). Diese ging allerdings nach Adjustierung verloren (Tab. 03). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der OP-Zeit ( $p \leq 0,34$ ) und der Krankenhausaufenthaltsdauer ( $p \leq 0,12$ ; Tab. 01).



**Tab. 01: Patientencharakteristika der Studienpopulation bei der Primär- und Post-Hoc-Analyse (p-Werte unadjustiert)**

			Primäranalyse			Post-Hoc-Analyse		
AHI		Total	<10/h	≥10/h	p	<20/h	≥20/h	p
OSA	n	219	68	151		125	94	
OSA-Prävalenz			0,69 (95%-CI: 0,62-0,75)			0,43 (95%-CI: 0,36-0,50)		
Demografische Daten								
Geschlecht (männlich)	n (%)	173 (79,0)	52 (76,5)	121 (80,1)	0,59	95 (76,0)	78 (83,0)	0,24
Alter	Jahre	66,6 ±8,2	64,5 ±8,1	67,5 ±8,1	<b>0,01</b>	65,4 ±7,8	68,1 ±8,5	<b>0,02</b>
BMI	kg/m²	29,1 ±5,0	26,7 ±3,4	30,1 ±5,2	<b>0,01</b>	27,8 ±4,1	30,7 ±5,6	<b>0,01</b>
BMI >30	n (%)	77 (35,2)	8 (11,8)	69 (45,7)	<b>0,01</b>	30 (24,0)	47 (50,0)	<b>0,01</b>
Halsumfang	cm	42,2 ±3,6	40,4 ±3,2	42,9 ±3,5	<b>0,01</b>	41,1 ±3,3	43,6 ±3,6	<b>0,01</b>
Halsumfang (>40cm)	n (%)	173 (79,0)	44 (64,7)	129 (85,4)	<b>0,01</b>	90 (72,0)	83 (88,3)	<b>0,01</b>
ESS (>11 Punkte)	n (%)	13 (5,9)	2 (2,9)	11(7,3)	0,35	7 (5,6)	6 (6,4)	1,00
Medizinische Daten								
Koronare Herzkrankheiten					<b>0,02</b>			0,15
1-Gefäß-KHK	n (%)	8 (3,7)	1 (1,5)	7 (4,6)		3 (2,4)	5 (5,3)	
2-Gefäß-KHK	n (%)	49 (22,4)	23 (33,8)	26 (17,2)		33 (26,4)	16 (17,0)	
3-Gefäß-KHK	n (%)	162 (74,0)	44 (64,7)	118 (78,1)		89 (71,2)	73 (77,7)	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	%	53,7 ±12,8	56,3 ±11,9	52,5 ±13,1	<b>0,04</b>	55,2 ±11,6	51,6 ±14,3	<b>0,02</b>
Kreatinin >1.2 mg/dl (106 µmol/l)	n (%)	19 (8,7)	2 (2,9)	17 (11,3)	0,07	6 (4,8)	13 (13,8)	<b>0,03</b>
COPD	n (%)	21 (9,7)	7 (10,3)	14 (9,4)	0,81	13 (10,4)	8 (8,7)	0,81

AHI		Total	Primäranalyse			Post-Hoc-Analyse		
			<10/h	≥10/h	p	<20/h	≥20/h	p
Schlaganfall	n (%)	19 (8,7)	4 (5,9)	15 (9,9)	0,44	8 (6,4)	11 (11,7)	0,23
Myokardinfarkt	n (%)	83 (37,9)	23 (33,8)	60 (39,7)	0,45	44 (35,2)	39 (41,5)	0,40
Arterielle Hypertension	n (%)	188 (85,8)	56 (82,4)	132 (87,4)	0,40	105 (84,0)	83 (88,3)	0,44
Dyslipidämie	n (%)	161 (73,5)	52 (76,5)	109 (72,2)	0,62	99 (79,2)	62 (66,0)	<b>0,03</b>
Diabetes mellitus	n (%)	96 (43,8)	26 (38,2)	70 (46,4)	0,30	47 (37,6)	49 (52,1)	<b>0,04</b>
insulin-abhängiger Diabetes mellitus	n (%)	40 (18,4)	6 (8,8)	34 (22,8)	<b>0,01</b>	11 (8,8)	29 (31,5)	<b>0,01</b>
pAVK	n (%)	43 (19,6)	15 (22,1)	28 (22,5)	0,58	24 (19,2)	19 (20,2)	0,87
Medikation					0,83			0,57
Thrombozytenaggregationshemmer	n (%)	187 (85,4)	59 (86,8)	128 (84,4)		105 (84,0)	82 (87,2)	
Statine	n (%)	154 (70,3)	43 (63,2)	111 (73,5)		88 (70,4)	66 (70,2)	
Nitrate	n (%)	42 (19,2)	12 (17,6)	30 (19,9)		21 (16,8)	21 (22,3)	
Beta-Blocker	n (%)	160 (73,1)	43 (63,2)	117 (77,5)		92 (73,6)	68 (72,3)	
Kalzium-Kanal-Blocker	n (%)	57 (26,0)	11 (16,2)	46 (30,5)		25 (20,0)	32 (34,0)	
ACE/AT2-Hemmer	n (%)	160 (73,1)	45 (66,1)	118 (78,1)		86 (68,8)	74 (78,7)	
Diuretika	n (%)	94 (42,9)	18 (26,5)	76 (50,3)		41 (32,8)	53 (56,4)	
Raucher (aktuell)	n (%)	63 (28,8)	22 (32,4)	41 (27,2)	0,43	36 (28,8)	27 (28,7)	1,00
Packungsjahre	Jahre	19,4 ±19,2	21,1 ±20,8	18,7 ±18,5	0,62	19,0 ±18,3	20,0 ±20,42	0,92
Epworth Sleepiness Scale (ESS)		5,3 ±3,2	4,9 ±3,0	5,4 ±3,3	0,20	5,0 ±3,2	5,6 ±3,2	0,06

		Primäranalyse				Post-Hoc-Analyse		
AHI		Total	<10/h	≥10/h	p	<20/h	≥20/h	p
Operationsdaten								
CABG On-Pump	n (%)	161 (73,5)	51 (75,0)	110 (72,8)	0,87	92 (73,6)	69 (73,4)	1,00
CABG Off-Pump	n (%)	58 (26,5)	17 (25,0)	41 (27,2)	0,87	33 (26,4)	25 (26,6)	1
Bypassanzahl je Patient	median (max)	3 (5)	2 (4)	3 (5)	0,11	3 (5)	2 (5)	0,67
Transfusion Erythrozytenkonzentrate	n (%)	60 (27,4)	19 (27,9)	41 (27,2)	0,47	36 (28,8)	24 (25,5)	0,48
chirurgische Komplikationen	n (%)	18 (7,3)	8 (10,3)	10 (6,0)	0,26	14 (9,6)	4 (4,3)	0,14
Ressourcennutzung								
OP-Zeit	min	184,1 ±48,4	177,6 ±38,1	186,9 ±52,3	0,34	179,4 ±42,3	190,3 ±55,1	0,19
ITS-Zeit (post-OP)	h	48,5 ±77,7	39,0 ±35,1	52,8 ±90,3	<b>0,01</b>	42,3 ±57,4	56,7 ±98,1	<b>0,01</b>
Krankenhausaufenthalt (post-OP)	d	9,6 ±5,2	9,0 ±4,4	9,8 ±5,5	0,12	9,3 ±4,8	10,0 ±5,7	0,19
Beatmungszeit (post-OP)	h	19,1 ±46,4	15,8 ±18,4	20,6 ±54,4	<b>0,05</b>	15,1 ±15,7	24,5 ±68,2	<b>0,01</b>

## 4.2.4 Endpunkte

### 4.2.4.1 Primärer Endpunkt:

Der primäre Kompositendpunkt als Zusammenschluss schwerwiegender postoperativer Komplikationen wurde bei 69 Patienten (31,7% des Gesamtkollektivs) beobachtet. Davon waren 48 OSA-Patienten (Tab. A01). Die Rate schwerwiegender postoperativer Komplikationen unterschied sich vor ( $p \leq 0,87$ ;  $OR = 1,05$ ;  $95\%-CI = 0,56-1,96$ ; Tab. 03, A01) und nach Adjustierung nicht zwischen beiden Untersuchungsgruppen (adjustiert für Alter, BMI, Niereninsuffizienz, On-Pump-Chirurgie und linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $p \leq 0,94$ ;  $OR = 0,97$ ;  $95\%-CI = 0,48-1,96$ ; Tab. 03, A01).

### 4.2.4.2 Sekundäre Endpunkte:

Als sekundäre Kompositendpunkte wurden im Rahmen dieser Dissertation respiratorische, chirurgische und infektiöse Komplikationen, das Auftreten von SIRS, Sepsis und septischem Schock und die Krankenhaus- und 30-Tages-Mortalität untersucht. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die ITS-Aufenthaltsdauer, die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Dauer der invasiven- und nicht-invasiven Beatmung und die Dauer der Suarestoffgabe untersucht.

Respiratorische Komplikationen traten bei 75 Patienten (34,2% des Gesamtkollektivs) auf, darunter waren 60 OSA-Patienten ( $p \leq 0,01$ ;  $OR = 2,33$   $95\%-CI = 1,20-4,51$ ; Tab. 03, A02). Diese Häufung in der Gruppe der OSA-Patienten blieb nach Adjustierung weiterhin signifikant (adjustiert für Alter, insulinabhängigen Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und On-Pump-Chirurgie  $p \leq 0,02$ ;  $OR = 2,40$ ;  $95\%-CI = 1,15-4,97$ ; Tab. 03, A02).

Chirurgische Komplikationen traten bei 18 Patienten (7,3% des Gesamtkollektivs) auf. Darunter waren 10 OSA-Patienten ( $p \leq 0,26$ ;  $OR = 0,55$ ;  $95\%-CI = 0,19-1,56$ ; Tab. 03, A02). Somit hatte eine OSA vor als auch nach Adjustierung keinen Einfluss auf das Auftreten von chirurgischen Komplikationen im Kompositendpunkt (adjustiert für BMI  $p \leq 0,65$ ;  $OR = 0,78$ ;  $95\%-CI = 0,26-2,29$ ; Tab. 03, A02).

Infektiöse Komplikationen traten bei 40 Patienten (18,3% des Gesamtkollektivs) auf, darunter 32 OSA-Patienten ( $p \leq 0,10$ ;  $OR = 2,02$   $95\%-CI = 0,87-4,65$ ; Tab. 03, A02). Pneumonien ( $n=15$ ), Infekte mit unbekannter Lokalisation ( $n=11$ ) und oberflächliche Wundinfektionen ( $n=10$ ) stellten die häufigsten Komplikationen dar (Tab. 02). Bezüglich der Häufigkeit infektiöser Komplikationen zeigte sich unadjustiert sowie unter Berücksichtigung entsprechender Confounder im Kompositendpunkt kein Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen

adjustiert für 3-Gefäß-KHK, insulinabhängigen Diabetes mellitus  $p \leq 0,23$ ; OR=1,69; 95%-CI=0,71-4,00; Tab. 03, A02).

**Tab. 02: Zusammensetzung Kompositendpunkt infektiöse Komplikationen**

	Total	Primäranalyse		Post-Hoc-Analyse	
	n (% von 219)	<10/h	≥10/h	< 20/h	≥ 20/h
Anzahl am Gesamtkollektiv (n=219)	219	68	151	125	94
Kompositendpunkt Infektionen	40 (18,3)	8	32	17	23
Oberflächliche Wundinfektionen	10 (4,6)	3	7	6	4
Tiefe Wundinfektionen	0	0	0	0	0
Pneumonie	15 (6,8)	3	12	4	11
Urogenitale Infektionen	3 (1,4)	0	3	0	3
Gastrointestinale Infektionen	2 (0,9)	0	2	2	0
primäre Bakteriämie	0	0	0	0	0
Kathetherinfektionen	0	0	0	0	0
Knochen-/Weichteilinfekt	0	0	0	0	0
intraabdominelle Infektionen	0	0	0	0	0
ZNS-Infektion	0	0	0	0	0
kardiovaskuläre Infektionen	1 (0,5)	0	1	0	1
Infektionen unbekannter Lokalisation	11 (5,0)	2	9	5	6

Ein SIRS trat bei 205 Patienten (93,6% des Gesamtkollektivs) auf, darunter 142 OSA-Patienten ( $p \leq 0,70$ ; OR=1,25; 95%-CI=0,40-3,89), eine Sepsis bei 26 Patienten (11,9% des Gesamtkollektivs), darunter 22 OSA-Patienten ( $p \leq 0,08$ ; OR=2,73; 95%-CI=0,90-825,) und ein septischer Schock bei 20 Patienten (9,1% des Gesamtkollektivs), darunter 16 OSA-Patienten ( $p \leq 0,27$ ; OR=1,90; 95%-CI=0,60-5,90; Tab. 03, A02). Dabei zeigte sich ein tendenziell größeres Risiko für eine Sepsis bei OSA-Patienten. Nach Adjustierung fand sich weiterhin kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der Häufigkeit von Sepsis (adjustiert für On-Pump-Chirurgie und linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,17$ ; OR=2,24 95%-CI=0,71-7,02) und septischem Schock (adjustiert für linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,68$ ; OR=1,29; 95%-CI=0,38-4,28; Tab. 03, A02).

Es verstarben insgesamt 9 Patienten. (Tab. A03). 7 Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes (Krankenhausmortalität 3,2%), ein weiterer Patient innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff (30- Tagesmortalität 3,7%) und ein weiterer Patient nach über 30 Tagen. Ein weiterer Patient starb vor der Operation und wurde nicht in die statistische Analyse einbezogen. Bei allen Verstorbenen wurde eine OSA nachgewiesen. Damit hatten die OSA-Patienten ein tendenziell höheres Mortalitätsrisiko (Krankenhausmortalität  $p \leq 0,18$ ; OR=7,1; 95%-CI=0,40-126,2; 30-Tagesmortalität  $p \leq 0,15$ , OR=8,17; 95%-CI=0,46-143,4) (Tab. 03, A01). Die häufigsten Todesursachen waren septischer und kardiogener Schock beziehungsweise Herzversagen (Tab. A03).

Bei OSA-Patienten zeigte sich in den weiteren sekundären Endpunkten eine Verlängerung der ITS-Aufenthaltsdauer ( $p \leq 0,01$ ; OR=1,35; 95%-CI=1,06-1,72), der invasiven Beatmungsdauer ( $p \leq 0,05$ ; OR=1,30; 95%-CI=1,00-1,70) und der nicht-invasiven Beatmungsdauer ( $p \leq 0,04$ ; OR=1,82; 95%-CI=1,03-3,19). Nach Adjustierung wurde für die ITS-Aufenthaltsdauer (adjustiert für Alter, BMI, Niereninsuffizienz, On-Pump-Chirurgie und linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,25$ ; OR=1,15; 95%-CI=0,90-1,47), die invasive Beatmungsdauer (adjustiert für Alter, insulinabhängiger Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und On-Pump-Chirurgie  $p \leq 0,60$ ; OR=0,93; 95%-CI=0,71-1,22) und die nicht-invasive Beatmungsdauer keine Verlängerung mehr festgestellt (adjustiert für Alter, On-Pump-Chirurgie und BMI  $p \leq 0,13$ ; OR=1,59; 95%-CI=0,87-2,89). Die Krankenhausaufenthaltsdauer wies vor ( $p \leq 0,12$ ; OR=1,10; 95%-CI=0,97-1,24) und nach Adjustierung keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen auf (adjustiert für On-Pump-Chirurgie  $p \leq 0,98$ ; OR=1,00; 95%-CI=0,89-1,12; Tab. 03). Auch die Dauer der Sauerstoffgabe war vor ( $p \leq 0,06$ ; OR=1,19; 95%-CI=0,99-1,43) und nach Adjustierung ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen (adjustiert für Alter, 3-Gefäß-KHK, linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,12$ ; OR=1,15; 95%-CI=0,96-1,36).

**Tab. 03: OR der Effekte von OSA auf das postoperative Outcome**

Binäre Endpunkte	Primäranalyse (Grenzwert: <10/h vs. ≥10/h )				Post-Hoc-Analyse (Grenzwert: <20/h vs. ≥20/h)			
	unadjustierte OR (95%-CI)	P	adjustierte OR (95%-CI) <sup>d</sup>	P	unadjustierte OR (95%-CI)	P	adjustierte OR (95%-CI) <sup>d</sup>	P
<b>Primärer Endpunkt<sup>a</sup></b>	1,05 (0,56-1,96)	0,87	0,97 (0,48-1,96) <sup>1</sup>	0,94	1,15 (0,64-2,04)	0,65	1,07 (0,55-2,06) <sup>1</sup>	0,85
<b>Sekundäre Endpunkte</b>								
30-Tages-Mortalität <sup>c</sup>	8,17 (0,46-143,4) <sup>b</sup>	0,15	-	-	10,1 (1,22-83,5)	<b>0,03</b>	-	-
Krankenhausmortalität <sup>c</sup>	7,11 (0,40-126,2) <sup>b</sup>	0,18	-	-	8,45 (1,00-71,5)	<b>0,05</b>	-	-
Respiratorische Komplikationen <sup>a</sup>	2,33 (1,20-4,51)	<b>0,01</b>	2,40 (1,15-4,97) <sup>3</sup>	<b>0,02</b>	2,67 (1,50-4,74)	<b>0,01</b>	2,8 (1,46-5,55) <sup>3</sup>	<b>0,01</b>
Chirurgische Komplikationen <sup>a</sup>	0,55 (0,19-1,56)	0,26	0,78 (0,26-2,29) <sup>5</sup>	0,65	0,42 (0,13-1,35)	0,14	0,57 (0,17-1,88) <sup>5</sup>	0,35
Infektiöse Komplikationen <sup>a</sup>	2,02 (0,87-4,65)	0,10	1,69 (0,71-4,00) <sup>6</sup>	0,23	2,06 (1,02-4,13)	<b>0,04</b>	1,77 (0,84-3,70) <sup>6</sup>	0,13
SIRS <sup>c</sup>	1,25 (0,40-3,89)	0,70	-	-	1,00 (0,33-3,00)	1,00	-	-
Sepsis	2,73 (0,90-8,25)	0,08	2,24 (0,71-7,02) <sup>7</sup>	0,17	3,46 (1,43-8,37)	<b>0,01</b>	2,96 (1,17-7,50) <sup>7</sup>	<b>0,02</b>
Septischer Schock	1,90 (0,60-5,90)	0,27	1,29 (0,38-4,28) <sup>8</sup>	0,68	3,47 (1,28-9,41)	<b>0,01</b>	2,53 (0,86-7,37) <sup>8</sup>	0,09
<b>Metrische Endpunkte</b>	<b>unadjustierte Dauer (95%-CI)</b>	<b>P</b>	<b>adjustierte Dauer (95%-CI)<sup>d</sup></b>	<b>P</b>	<b>unadjustierte Dauer (95%-CI)</b>	<b>P</b>	<b>adjustierte Dauer (95%-CI)<sup>d</sup></b>	<b>P</b>
ITS-Aufenthaltsdauer	1,35 (1,06-1,72)	<b>0,01</b>	1,15 (0,90-1,47) <sup>10</sup>	0,25	1,34 (1,07-1,68)	<b>0,01</b>	1,18 (0,94-1,48) <sup>10</sup>	0,15
Krankenhausaufenthaltsdauer	1,10 (0,97-1,24)	0,12	1,00 (0,89-1,12) <sup>11</sup>	0,98	1,07 (0,96-1,20)	0,19	0,96 (0,85-1,08) <sup>11</sup>	0,48
Dauer der invasiven Beatmung	1,30 (1,00-1,70)	<b>0,05</b>	0,93 (0,71-1,22) <sup>12</sup>	0,60	1,62 (1,27-2,08)	<b>0,01</b>	1,13 (0,86-1,48) <sup>12</sup>	0,38
Dauer der Sauerstoffgabe	1,19 (0,99-1,43)	0,06	1,15 (0,96-1,36) <sup>13a</sup>	0,12	1,16 (0,97-1,37)	0,10	1,06 (0,89-1,25) <sup>13b</sup>	0,50
Dauer der nicht-invasiven Beatmung	1,82 (1,03-3,19)	<b>0,04</b>	1,59 (0,87-2,89) <sup>14a</sup>	0,13	1,48 (0,87-2,50)	0,14	0,61 (0,33-1,12) <sup>14b</sup>	0,11

<sup>a</sup> Kompositendpunkte. <sup>b</sup> Bei keinem stattgefundenem Ereignis wurde die OR durch Hinzufügen von 0.5 zu jeder Zelle berechnet. <sup>c</sup> Confounder-Adjustierung entfiel bei zu kleiner oder zu großer Anzahl an Ereignissen. <sup>d</sup> Adjustierung für <sup>1</sup> Alter, BMI, Kreatinin >1.2 mg/dl, On-Pump-Chirurgie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, <sup>2</sup> Alter, 3-Gefäß-KHK, <sup>3</sup> Alter, insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Kreatinin >1.2 mg/dl, On-Pump-Chirurgie, <sup>4</sup> Alter, Kreatinin >1.2 mg/dl, On-Pump-Chirurgie, <sup>5</sup> BMI, <sup>6</sup> 3-Gefäß-KHK, insulin-abhängiger Diabetes mellitus, <sup>7</sup> On-Pump-Chirurgie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Kreatinin >1.2 mg/dl <sup>8</sup> On-Pump-Chirurgie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Kreatinin >1.2 mg/dl, <sup>9</sup> On-Pump-Chirurgie, 3-Gefäß-KHK, Kreatinin >1.2 mg/dl, <sup>10</sup> Alter, 3-Gefäß-KHK, <sup>11</sup> Alter, 3-Gefäß-KHK, insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Kreatinin >1.2 mg/dl, <sup>12</sup> Alter, 3-Gefäß-KHK, Kreatininlevel >1.2 mg/dl, On-Pump-Chirurgie, BMI, <sup>13a</sup> Alter, 3-Gefäß-KHK, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, <sup>13b</sup> Alter, 3-Gefäß-KHK, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, insulin-abhängiger Diabetes mellitus, <sup>14a</sup> Alter, On-Pump-Chirurgie, BMI, <sup>14b</sup> Alter, On-Pump-Chirurgie. Die deskriptive Statistik hierzu im Anhang: Tabelle A01-A02

### **4.3 Einfluss von moderater und schwerer OSA (AHI≥20) auf den postoperativen Verlauf nach CABG – eine Post-Hoc-Analyse**

Um den Einfluss einer moderaten/schweren OSA (AHI≥20/h) auf den postoperativen Genesungsverlauf zu untersuchen, erfolgte zusätzlich zur Primäranalyse (AHI≥10/h) eine weiterführende Post-Hoc-Analyse mit Verschiebung des Grenzwertes auf einen AHI≥20/h.

#### **4.3.1 Patientencharakteristika**

In der Post-Hoc-Analyse zeigte sich eine Prävalenz von moderater/schwerer OSA von 43% (94 von 219 Patienten; 95%-CI=36%-50%) (Tab. 01). ESS, demografische und anthropometrische Charakteristika der Patienten mit moderater/schwerer OSA waren vergleichbar negativ verändert, wie die der Untersuchungsgruppe mit einem AHI≥10/h (Tab. 01). Weiterhin zeigte sich bei Patienten mit einem AHI≥20/h ein gehäuftes Auftreten von insulin- ( $p\leq 0,01$ ) und nicht-insulinabhängigem Diabetes ( $p\leq 0,04$ ), chronischer Niereninsuffizienz ( $p\leq 0,03$ ), Dyslipidämie ( $p\leq 0,03$ ) und verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ( $p\leq 0,02$ ). Weitere beobachtete Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives Outcome und Komorbiditäten wie eine COPD, ein stattgehabter Schlaganfall oder Myokardinfarkt, eine arterielle Hypertonie, eine pAVK und eine aktuelle Raucheranamnese wiesen keinen Zusammenhang mit einem AHI≥20/h auf. Ebenso zeigte die Hausmedikation der Patienten keinen Unterschied in den untersuchten Gruppen (Tab. 01).

#### **4.3.2 Chirurgische Intervention**

Im Gesamtkollektiv wurden 161 Patienten mittels On-Pump-Chirurgie operiert, davon 69 mit einem AHI≥20/h ( $p\leq 1,00$ ) und 58 Patienten mittels Off-Pump-Chirurgie, darunter 25 mit einem AHI≥20/h ( $p\leq 1,00$ ). Es zeigte sich dabei kein Zusammenhang zwischen dem Operationsverfahren und dem Auftreten einer moderaten/schweren OSA (Tab. 01). Auch hier



zeigte sich, wie in der Primäranalyse, keine gehäufte Zuordnung zu speziellen Operationsverfahren.

### **4.3.3 Ressourcennutzung**

Bei Patienten mit einem  $\text{AHI} \geq 20/\text{h}$  zeigte sich eine Verlängerung der ITS-Aufenthaltsdauer ( $p \leq 0,01$ ) und der invasiven Beatmungsdauer ( $p \leq 0,01$ ). Auch hier ging diese wie in der Primäranalyse nach Adjustierung verloren (Tab. 03). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der OP-Zeit ( $p \leq 0,19$ ) und der Krankenhausaufenthaltsdauer ( $p \leq 0,19$ ; Tab. 01).

### **4.3.4 Endpunkte**

#### **4.3.4.1 primärer Endpunkt**

Der primäre Kompositendpunkt wurde bei 69 Patienten (31,7% des Gesamtkollektivs) beobachtet, darunter waren 31 Patienten mit einem  $\text{AHI} \geq 20/\text{h}$  (Tab. A01). Die Rate schwerwiegender postoperativer Komplikationen unterschied sich vor ( $p \leq 0,65$ ;  $\text{OR} = 1,15$ ;  $95\%-\text{CI} = 0,64-2,04$ ; Tab. 03, A01) und nach Adjustierung nicht zwischen beiden Untersuchungsgruppen (adjustiert für Alter, BMI, Niereninsuffizienz, On-Pump-Chirurgie und linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,85$ ;  $\text{OR} = 1,07$ ;  $95\%-\text{CI} = 0,55-2,06$ ; Tab. 03, A01).

#### **4.3.4.2 sekundäre Endpunkte**

Als sekundäre Endpunkte wurden im Rahmen dieser Dissertation respiratorische, chirurgische und infektiöse Komplikationen, das Auftreten von SIRS, Sepsis und septischem Schock, sowie 30-Tages- und Krankenhausesmortalität bei einem Grenzwert von  $\text{AHI} \geq 20/\text{h}$  untersucht. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die ITS-Aufenthaltsdauer, die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Dauer der invasiven- und nicht-invasiven Beatmung und die Dauer der Suarestoffgabe untersucht.

Respiratorische Komplikationen traten bei 75 Patienten (34,2% des Gesamtkollektivs) auf, darunter 44 Patienten mit einem  $\text{AHI} \geq 20/\text{h}$  ( $p \leq 0,01$ ;  $\text{OR} = 2,67$ ;  $95\%-\text{CI} = 1,50-4,74$ ; Tab. 03, A02). Vor und nach Adjustierung war die Rate an respiratorischen Komplikationen bei Patienten mit einem  $\text{AHI} \geq 20/\text{h}$  erhöht (adjustiert für Alter, insulinabhängigen Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und On-Pump-Chirurgie  $p \leq 0,01$   $\text{OR} = 2,85$ ;  $95\%-\text{CI} = 1,46-5,55$ ) (Tab. 03, A02).

Chirurgische Komplikationen traten bei 18 Patienten (7,3% des Gesamtkollektivs) auf, darunter 4 mit einem  $AHI \geq 20/h$  ( $p \leq 0,14$ ;  $OR = 0,42$ ;  $95\%-CI = 0,13-1,35$ ; Tab. 03, A02). Ein Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich vor und nach Adjustierung nicht (adjustiert für BMI  $p \leq 0,35$ ;  $OR = 0,57$ ;  $95\%-CI = 0,17-1,88$ ; Tab. 03, A02).

Infektiöse Komplikationen traten bei 40 Patienten (18,3% des Gesamtkollektivs) auf, darunter 23 Patienten mit einem  $AHI \geq 20/h$  ( $p \leq 0,04$ ;  $OR = 2,06$ ;  $95\%-CI = 1,02-4,13$ ; Tab. 03, A02). Damit war die Rate an infektiösen Komplikationen bei Patienten mit einem  $AHI \geq 20/h$  im Gegensatz zur Primäranalyse erhöht. Die Signifikanz verlor sich allerdings nach Adjustierung (adjustiert für 3-Gefäß-KHK und insulinabhängigen Diabetes mellitus  $p \leq 0,13$ ;  $OR = 1,77$ ;  $95\%-CI = 0,84-3,70$ ; Tab. 03, A02).

Ein SIRS trat bei 205 Patienten (93,6% des Gesamtkollektivs) auf, darunter 88 mit einem  $AHI \geq 20/h$  ( $p \leq 1,00$ ;  $OR = 1,00$ ;  $95\%-CI = 0,33-3,00$ ), eine Sepsis bei 26 Patienten (11,9% des Gesamtkollektivs), darunter 18 mit einem  $AHI \geq 20/h$  ( $p \leq 0,01$ ;  $OR = 3,46$ ;  $95\%-CI = 1,43-8,37$  und adjustiert?) und ein septischer Schock bei 20 Patienten (9,1% des Gesamtkollektivs), darunter 14 mit einem  $AHI \geq 20/h$  ( $p \leq 0,01$ ;  $OR = 3,47$ ;  $95\%-CI = 1,28-9,41$ ; Tab. 03, A02).

Im Gegensatz zur Primäranalyse zeigte die Post-hoc-Analyse bei einem  $AHI \geq 20/h$  weiterhin ein gehäuftes Auftreten einer Sepsis nach Adjustierung (adjustiert für On-Pump-Chirurgie und linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,02$ ;  $OR = 2,96$ ;  $95\%-CI = 1,17-7,50$ ). Währenddessen war nach Adjustierung kein Unterschied mehr zwischen beiden Untersuchungsgruppen bezüglich des septischen Schocks nachweisbar (adjustiert für linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,09$ ;  $OR = 2,53$ ;  $95\%-CI = 0,86-7,37$ ; Tab. 03, A02).

Aus dem Gesamtkollektiv verstarben wie schon in der Primäranalyse erwähnt 9 Patienten. Im Gegensatz zur Primäranalyse hatten nur 8 von 9 Patienten einen  $AHI \geq 20/h$  (Primäranalyse 9 von 9  $AHI \geq 10/h$ ; Tab. A03). Für diese Patienten fand sich ein höheres Mortalitätsrisiko (Krankenhausmortalität  $p \leq 0,05$ ;  $OR = 8,45$ ;  $95\%-CI = 1,00-71,5$ ; 30-Tagesmortalität  $p \leq 0,03$ ,  $OR = 10,1$ ;  $95\%-CI = 1,22-83,5$ ) (Tab. 03, A02). Als Todesursachen stehen der septische und der kardiogene Schock beziehungsweise Herzversagen im Vordergrund. Der Patient mit einem  $AHI \leq 20/h$  verstarb an einem Multiorganversagen durch Sepsis (Tab. A03).

Bei einem  $AHI \leq 20/h$  zeigte sich in den weiteren sekundären Endpunkten eine Verlängerung der ITS-Aufenthaltsdauer ( $p \leq 0,01$ ;  $OR = 1,34$ ;  $95\%-CI = 1,07-1,68$ ) und der invasiven

Beatmungsdauer ( $p \leq 0,01$ ; OR=1,62; 95%-CI=1,27-2,08). Nach Adjustierung wurde für die ITS-Aufenthaltsdauer (adjustiert für Alter, BMI, Niereninsuffizienz, On-Pump-Chirurgie und linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,15$ ; OR=1,18; 95%-CI=0,94-1,48) und die invasive Beatmungsdauer (adjustiert für Alter, insulinabhängiger Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und On-Pump-Chirurgie  $p \leq 0,38$ ; OR=1,13; 95%-CI=0,86-1,48) keine Verlängerung mehr festgestellt. Die Krankenhausaufenthaltsdauer wies vor ( $p \leq 0,19$ ; OR=1,07; 95%-CI=0,96-1,20) und nach Adjustierung keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen auf (adjustiert für On-Pump-Chirurgie  $p \leq 0,48$ ; OR=0,96; 95%-CI=0,85-1,08; Tab. 03). Ebenso wies die nicht-invasive Beatmungsdauer vor ( $p \leq 0,14$ ; OR=1,48; 95%-CI=0,87-2,50) und nach Adjustierung keinen Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen auf (adjustiert für Alter, On-Pump-Chirurgie und BMI  $p \leq 0,11$ ; OR=0,61; 95%-CI=0,33-1,12). Auch die Dauer der Sauerstoffgabe war vor ( $p \leq 0,10$ ; OR=1,16; 95%-CI=0,97-1,37) und nach Adjustierung ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen (adjustiert für Alter, 3-Gefäß-KHK, linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $p \leq 0,50$ ; OR=1,06; 95%-CI=0,89-1,25).

## 5 Diskussion

### 5.1 Methodenqualität

Die zugrunde liegende Studie (OSARST – Obstructive Sleep Apnea Risk Stratification Trial) war eine der ersten prospektiven Datenerhebungen zur Untersuchung des Outcomes von Schlafapnoepatienten nach großen kardiochirurgischen Eingriffen. Dabei wurde das Studienprotokoll strikt eingehalten und die Zielgrößen standardisiert und verblindet zum Ergebnis des Schlafapnoescreenings erfasst, um für die Qualität und Validität garantieren zu können.

Eine Stärke der Studie war die Rekrutierung in 2 Studienzentren (Jena und Rotenburg an der Fulda), wodurch zentrenspezifische Einflüsse auf das Untersuchungsergebnis minimiert werden konnten.

Vorteilhaft war weiterhin die an retrospektiven Studien orientierte Fallzahlplanung vor Studienbeginn. Dadurch konnte eine genügende Power der Studie, um signifikante Ergebnisse zu erhalten, gewährleistet werden (Kaw et al. 2006; Hwang et al. 2008; Motomura et al. 2008; Prinz et al. 2010).

Aufgrund der weitreichenden pathophysiologischen Konsequenzen einer OSA wurden in der Studie engmaschige Ein- und Ausschlusskriterien gewählt. Weitere mögliche Einflussgrößen des postoperativen Outcomes wurden in der Anamnese erfasst, um diese in die statistischen Analysen einfließen zu lassen. Um die mannigfaltigen Konsequenzen einer OSA abzubilden, wurden Kompositendpunkte als primäre und sekundäre Endpunkte gewählt, die trotz ihres Umfangs noch residuale Verzerrungen ermöglichten. Ein Einfluss weiterer Komorbiditäten der Patienten auf die Ereignisse konnte demnach nicht vollständig ausgeschlossen werden, wurde aber aufgrund der Teilnahmekriterien, Anamnese und statistischen Analysen so gering wie möglich gehalten. Als Confounder beziehungsweise Einflussgrößen wurden dabei in den statistischen Analysen Alter, BMI, chronische Niereninsuffizienz, On-Pump-Chirurgie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, insulinabhängiger Diabetes mellitus und 3-Gefäß-KHK berücksichtigt (Montori et al. 2005).

Das anschließende Schlafapnoescreening erfolgte mittels kardiorespiratorischer Polygrafie, kurz vor dem Eingriff und spiegelte somit das aktuelle Ausmaß der Erkrankung wieder

(Danzi-Soares, Naurý de Jesus et al. 2012). Das Screening wurde mit einem portablen Monitoring der Klasse 3 durchgeführt. Dieses ermöglichte vergleichbar genaue Werte wie eine Untersuchung im Schlaflabor mittels Klasse-1-Geräten unter Beachtung der diagnostischen Genauigkeit bei verschiedenen AHI-Grenzwerten und wurde für das Screening in Hochrisikopopulationen empfohlen (de Jesus Danzi-Soares, Naurý et al. 2012; Collop et al. 2007).

Die Untersuchungsgruppen wurden anhand des AHI eingeteilt. Dabei wurde als Grenzwert für das Vorliegen einer OSA ein  $AHI \geq 10/h$  festgesetzt. In der Literatur waren über den Zeitraum der genaueren Definition des Krankheitsbildes der OSA verschiedene Grenzwerte wie zum Beispiel  $AHI \geq 5/h$  oder  $AHI \geq 10/h$  diskutiert worden (Young et al. 2002; Abrishami et al. 2010). Hier befindet sich die Definitionsfindung noch im Fluss und damit auch die Frage, ob ein Patient als gesund, risikogefährdet oder krank eingestuft wird. Der Hauptgrund für die Abweichung von einem  $AHI \geq 5/h$  in unserer Studie, als aktuell von der AASM empfohlenen Grenzwert, war die Messgenauigkeit unserer Screeninggeräte. Wir verwendeten hierfür kardiorespiratorische Polygrafiegeräte der Klasse 3. Die AASM empfiehlt allerdings Klasse-1-Geräte für die Diagnose einer OSA. Klasse-3-Geräte liefern bei einem  $AHI \geq 5/h$  teilweise falsch positive Werte (Sensitivität 90%, Spezifität 60%) (El Shayeb et al. 2014). Bei einem  $AHI \geq 10/h$  liegt die Genauigkeit in Höhe der gängigen Mindestanforderungen für diagnostische Tests (Sensitivität: 83%, Spezifität 81%) (El Shayeb et al. 2014). So ist bei der Interpretation der Literatur stets darauf zu achten, welcher Grenzwert vorliegt, da sich dadurch die Zuordnung zu den Untersuchungsgruppen stark verschieben kann.

Andere Autoren benutzten für ihre Studien vorwiegend Fragebögen und anthropometrische Messwerte zur Diagnose einer Schlafapnoe. Diese besaßen im Vergleich zum Polygrafiescreening eine geringere Spezifität und Sensitivität (Abrishami et al. 2010; Boynton et al. 2013; Chung et al. 2007; Margallo et al. 2014; Nunes et al. 2014; Sert Kuniyoshi, Fatima H et al. 2011). In der OSARST-Studie wurden ergänzend zur Polygrafie die ESS, der Halsumfang und der BMI als potenziell prädiktive Werte bestimmt. Deren Spezifität und Sensitivität waren in den statistischen Analysen dem Polygrafiescreening als Vergleichswert unterlegen (ESS  $\geq 11$  Punkte: Spezifität 94,5%, Sensitivität 6,4%; Halsumfang  $\geq 40$ cm: Spezifität 28%, Sensitivität 88,3%; BMI  $\geq 30$  Spezifität 76%, Sensitivität 50%).

Ein weiterer Vorteil war die hohe Prävalenz von OSA bei KHK-Patienten, die sich einer elektiven koronaren Bypassoperation (CABG) unterziehen (Prinz et al. 2010). Aufgrund dieser hohen Prävalenz stellte der Eingriff eine gute operative Grundlage zur Untersuchung des Einflusses von OSA auf das postoperative Outcome dar. Weiterhin ist die CABG aufgrund ihrer Häufigkeit ein hochstandardisiertes und hochtechnisiertes Operationsverfahren, wodurch individuelle zentren- und operatorspezifisch Unterschiede möglichst gering gehalten werden. Operative Risikofaktoren (s. Kap. 1.7) und deren Einfluss auf das Outcome nach einer Operation wurden bereits tiefreichend untersucht und konnten somit in die Konzeption des Studiendesigns Einzug finden (Takagi et al. 2014; Shroyer et al. 2009; Prinz et al. 2010). Auch der Unterschied zwischen On- und Off-Pump-Chirurgie scheint, wie schon in der Literatur beschrieben (Luo und Ni 2015; Shroyer et al. 2009; Takagi et al. 2014; Møller et al. 2012), keinen wesentlichen Einfluss auf das Outcome zu nehmen, wodurch sich beide OP-Verfahren für die Untersuchung des postoperativen Outcome anbieten.

Vorteilhaft war die elektive Durchführung der Eingriffe. Dadurch konnte jede Operation standardisiert geplant und ausgeführt werden. Weiterhin war davon auszugehen, dass alle Patienten operationsfähig waren, einen ähnlichen ASA aufwiesen und keine lebensbedrohliche Situation bestand, die zusätzlichen Einfluss auf das Outcome nehmen könnte. Die Eingriffe fanden vorwiegend am Vormittag statt. Einige wenige Eingriffe mussten allerdings aufgrund logistischer OP-Erwägungen am Nachmittag durchgeführt werden. Ein potenzieller Einfluss dieser unterschiedlichen OP-Tageszeiten auf die circadiane Rhythmik und die damit verbundene Ausschüttung von Stresshormonen und Aktivierung des sympathischen Systems (Noda et al. 1998) war nicht auszuschließen, ist aber wahrscheinlich vernachlässigbar gering. Abschließende Untersuchungen hierzu stehen allerdings noch aus.

Im weiteren Verlauf wurden die Patienten 7 Tage postoperativ engmaschig überwacht und aufgetretene Ereignisse verblindet zum Ergebnis des Schlafapnoescreenings im CRF mit genau festgelegten Ereigniskriterien erfasst. Hierdurch wurde der Untersucherbias möglichst gering gehalten.

Eine potenzielle Limitation stellte die präoperative Gabe von Beruhigungsmitteln des Benzodiazepintyps am Abend vor der Operation, also am Abend des Screenings, dar. Diese Medikamentenklasse könnte aufgrund ihrer muskelrelaxierenden Wirkung die Anzahl und Schwere nächtlicher Apnoephasen verstärken und somit zu einer falsch-hohen OSA Prävalenz

führen (Seda et al. 2014). Gegen einen signifikanten Einfluss der Prämedikation sprach die vergleichbare OSA-Prävalenz im Studienzentrum Rotenburg (Primäranalyse Grenzwert  $AHI \geq 10/h$ : 67,8%; Post-hoc-Analyse Grenzwert  $AHI \geq 20/h$ : 42,8%) und Jena (Primäranalyse Grenzwert  $AHI \geq 10/h$ : 71,6%; Post-hoc-Analyse Grenzwert  $AHI \geq 20/h$ : 43,3%). Dabei wurde in Rotenburg am präoperativen Abend unter regelmäßiger Benzodiazepineinnahme gescreent, während das Screening in Jena meist einen Tag vor Benzodiazepineinnahme, beziehungsweise zwei Tage präoperativ, durchgeführt wurde.

Um zusätzlich den Einfluss einer moderaten und schweren OSA auf das Outcome nach elektiven Bypassoperationen explorativ zu untersuchen, wurde der Grenzwert in einer sekundären Analyse auf einen  $AHI \geq 20/h$  verschoben. Da dies nur eine explorative Datenanalyse darstellt, muss der Stellenwert dieser Ergebnisse allerdings noch in weiteren prospektiven Studien verifiziert werden. In der Literatur zeichnet sich allerdings eine verstärkte Risikozunahme bei moderater und schwerer OSA im Vergleich zu milder OSA ab (Marshall et al. 2008; Marshall et al. 2014).

## **5.2 Ergebnisdiskussion**

### **5.2.1 Epidemiologie / Patientencharakteristika**

In der OSARST-Studie fand sich im Vergleich zur Normalbevölkerung (OSA Prävalenz 25-30% (Finkel et al. 2009; Peppard et al. 2013; Spurr et al. 2008; Young et al. 2002; Young et al. 1993) eine deutlich erhöhte OSA-Prävalenz ( $AHI \geq 10/h$ : 68,9%;  $AHI \geq 20/h$ : 42,9%). Diese hohe Prävalenz erklärt sich aus der großen Schnittmenge der Risikofaktoren einer OSA und einer KHK. Hierbei führt die Kumulation vaskulärer Risikofaktoren, die unter anderem eine Folge der OSA darstellen (s. Kap. 1.5) zur Triggerung einer KHK, was das gehäufte Auftreten einer OSA in der von uns untersuchten Hochrisikopopulation von KHK-Patienten vor elektiver koronarer Bypassoperation erklärt (de Jesus Danzi-Soares, Naury et al. 2012; Prinz et al. 2010; Sorajja 2008).

Bei den untersuchten OSA-Patienten häufen sich dabei vaskuläre Risikofaktoren für eine KHK wie ein höheres Lebensalter, Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie, sowie Komorbiditäten wie chronische Niereninsuffizienz und verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Deren Assoziation zu OSA wurde schon in retrospektiven Studien postuliert und konnte hier erneut aufgezeigt werden (Collop 2007; Kendzerska et al. 2014a; Kendzerska et al. 2014c; Vijayan 2012; Stierer et al. 2010; Al Lawati, Nabil M. et al. 2009;

Chung et al. 2007). Die Zusammenhänge zwischen OSA und diesen Faktoren werden im Folgenden detailliert diskutiert.

Lebensalter. Das höhere Lebensalter von OSA-Patienten in der Studie erklärt sich über eine Kumulation von OSA-begünstigenden Faktoren bei KHK-Patienten mit zunehmendem Alter wie zum Beispiel Adipositas als Hauptrisikofaktor einer OSA (Young et al. 2005), häufig verstärkt durch einen Altersdiabetes. Weiterhin führen altersspezifische Bindegewebsveränderungen zum Elastizitätsverlust mit konsekutiv frühzeitigem Kollaps der Weichteile der oberen Atemwege (Lurie 2011b). Auch kommt es zu einer Selbstverstärkung der OSA über die Erkrankungsdauer hinweg, wodurch Schwere und Häufigkeit mit steigendem Alter zunehmen (Peppard et al. 2013).

Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz. Eine in der Studie nachgewiesene enge Assoziation zwischen OSA und Diabetes mellitus konnte auch in anderen Patientenpopulation nachgewiesen werden (Kendzerska et al. 2014b; Seicean et al. 2008; Shaw et al. 2008; Baburao und Souza 2014; Ip, Mary S M et al. 2002). Hier stellt sich die Frage, ob dieser Zusammenhang kausal ist, oder primär durch eine OSA-assozierte Adipositas mit konsekutivem metabolischem Syndrom getriggert wird. Ein kausaler Zusammenhang zwischen OSA und Diabetes mellitus ist allerdings wahrscheinlich, da OSA-bedingte pathophysiologische Konsequenzen wie Aktivierung des sympathoadrenergen Systems mit verstärkter Norepinephrinausschüttung und nachfolgender Glukoneogenese und Lipolyse die Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus begünstigen (s. Kap. 1.3; Arnardottir et al. 2009; Fletcher 2000). Weiterhin zeigte sich eine Erhöhung der Plasmaleptinkonzentration bei OSA-Patienten (Kapsimalis et al. 2008; Phillips et al. 2000; Zhang et al. 2014; Chen et al. 2014). Dies kann zu einer Hyperglykämie, Insulinresistenz und Glukoseverwertungsstörung führen (Vgontzas et al. 2003; Ip, Mary S M et al. 2002; Baburao und Souza 2014; Kapsimalis et al. 2008; Seicean et al. 2008; Reinke et al. 2011; Shamsuzzaman et al. 2014b; Shaw et al. 2008). Auch das vermehrte Auftreten von chronischer Niereninsuffizienz ist möglicherweise eine Folge der diabetischen Nephropathie, die auf die erhöhte Rate an Diabetes mellitus bei OSA-Patienten zurückgeführt werden kann (Tahrani et al. 2013).

Adipositas und Dyslipidämie. Anthropometrisch fanden sich bei OSA-Patienten in unserer Studie ein erhöhter BMI und ein erhöhter Halsumfang. Weiterhin war auch die Schwere der Adipositas, gemessen am BMI, mit der Schwere der OSA vergesellschaftet (Tab. 01). Dies



liegt zum einen darin begründet, dass Fettleibigkeit ein etablierter Risikofaktor für eine OSA ist und der AHI mit zunehmendem BMI ansteigt und dadurch zu einer Verschlechterung der OSA führt (Peppard et al. 2013; Lee et al. 2008; Kapsimalis et al. 2008). Weiterhin hat der Weichteilmantel des Halses maßgeblichen Einfluss auf den Kollaps der oberen Atemwege. Dabei besteht eine muskuläre Dysbalance zwischen den muskulären und bindegewebigen Dilatoren des weichen Gaumens und den inspiratorischen Sogkräften, sowie den äußeren Druckkräften des Weichteilgewichts, die letztlich zum Kollaps der Atemwege führen (Onat et al. 2009). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es bei bestehendem Schnarchen zu Vibrationstraumen der pharyngealen Muskulatur kommen kann, die in einer verringerten pharyngealen Sensibilität und einer histologisch nachweisbaren neuromuskulären Degeneration enden (Stuck et al. 2013; McGinley et al. 2008). Dies wiederum kann die Dilatationsfähigkeit über die Krankheitsdauer hinweg zusätzlich verringern, was die Zunahme der Schwere über den Erkrankungszeitraum erklären kann. Eine weitere Rolle spielen die rezidivierenden Hypoxämien aufgrund der OSA und die daraus resultierenden Störungen des Fett- und Glukosestoffwechsels, die die Ausbildung von Diabetes mellitus und damit einhergehend Adipositas begünstigen (s. Kap. 1.3.5). Diese adipositas-triggernde Wirkung kann wiederum zur Erhöhung des AHI führen und damit die OSA verschlechtern und somit auch die Zunahme der OSA-Schwere über den Erkrankungszeitraum erklären (Pillar und Shehadeh 2008; Kapsimalis et al. 2008; Peppard et al. 2013).

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Die in der Studie festgestellte verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei OSA-Patienten kann sich durch direkte und indirekte Einflüsse einer OSA auf die Auswurfleistung des Herzen erklären lassen. Direkte Einflüsse der OSA auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion können über die Erhöhung des negativen intrathorakalen Drucks mit konsekutiver Erhöhung der Nachlast und vermehrter Mitralregurgitation während der Apnoephasen erklärt werden (Pressman et al. 2015; Mansukhani et al. 2014). Weitere Einflüsse können in der OSA-vermittelten endothelialen Dysfunktion mit verringerter Vasodilatation und damit einhergehender verschlechterter Durchblutung des Myokards begründet liegen (s. Kap. 1.3.3). Einen indirekten Einfluss übt eine OSA durch eine Verstärkung der Arteriosklerose der Herzkranzgefäße mit konsekutiver Verschlechterung einer KHK und damit einhergehend der linksventrikulären Ejektionsfraktion aus. Dabei sind Diabetes mellitus und Adipositas etablierte Risikofaktoren der Arteriosklerose, die wie oben beschrieben durch eine OSA verstärkt werden können

(Costa et al. 2014; Arnaud et al. 2009). Weiterhin stellt die sympathoadrenerge Aktivierung als Ursache für eine sekundäre arterielle Hypertonie einen weiteren Risikofaktor einer KHK dar, die sich wiederum negativ auf die Auswurfleistung des Herzens auswirken kann (s. Kap. 1.3.1; Mansukhani et al. 2014; Konecny et al. 2014; Budhiraja et al. 2005; Nieto et al. 2000).

## **5.2.2 Endpunkte / Komplikationen**

### **5.2.2.1 Primärer Kompositendpunkt**

Für Patienten mit OSA konnte in der OSARST-Studie keine erhöhte Gesamtrate schwerwiegender postoperativer Komplikationen bezogen auf den primären Kompositendpunkt nachgewiesen werden. Potenzielle methodische Gründe dafür sind unter Punkt 5.1 diskutiert. In retrospektiven Analysen zeigte sich dagegen eine Assoziation von OSA und postoperativem Outcome. Es zeigte sich eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität nach Hüft- und Knieersatzoperationen bei OSA-Patienten (Gupta et al. 2001). Auch wurde eine erhöhte Inzidenz postoperativer Komplikationen nach verschiedenen elektiven Eingriffen bei OSA-Patienten (44%) im Vergleich zu Patienten ohne OSA gefunden (28%) (Liao et al. 2009), die mit der Schwere der OSA gemessen am ODI (Oxygen desaturation Index) zunahm (Liao et al. 2009; Hwang et al. 2008). Auch auf kardiovaskuläre postoperative Komplikationen wie Restenosen, fortschreitende Arteriosklerose und Gesamtgenesungsdauer scheint OSA einen starken Einfluss zu nehmen (Sovova et al. 2011). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine OSA das Risiko einer Enzephalopathie und vor allem einer Mediastinitis (8,1% vs. 1,6%) erhöht (Kaw et al. 2006).

### **5.2.2.2 Sekundäre Kompositendpunkte**

Die Analyse der sekundären Endpunkte bei Patienten mit moderater und schwerer OSA zeigte eine erhöhte Rate an septischen und infektiös-respiratorischen Komplikationen, sowie eine erhöhte Krankenhaus- und 30-Tagesmortalität, die bei einem Grenzwert eines  $AHI \geq 10/h$  nicht auftraten (Tab. 03). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass der Organismus bis zu einem  $AHI \geq 10/h$  in der Lage ist die pathophysiologischen Störungen nach elektiven Bypassoperationen zu kompensieren, während dies bei einem  $AHI \geq 20/h$  nur eingeschränkt möglich ist (Marshall et al. 2008; Marshall et al. 2014).

Infektiös-respiratorische Komplikationen. Infektiös-respiratorische Komplikationen, vor allem die Pneumonie, traten bei OSA-Patienten mit moderater und schwerer OSA signifikant vermehrt auf. Diesen Zusammenhang bei OSA konnten auch schon andere Arbeiten aufzeigen

(Opperer et al. 2016; Su et al. 2014; Esper et al. 2006). Die erhöhte Rate an Pneumonien kann durch die bei OSA-Patienten vermehrt auftretende Aspiration, postoperative Atelektasen und häufigeres Lungenödem erklärt werden (Hwang 2008; Auckley und Bolden 2012; Squadrone et al. 2005; Beal et al. 2004; Su et al. 2014). Dabei kommt es zu einer verminderten Belüftung der Alveolen und verringerten Clearance, sowie zu Druckveränderungen, die zur Entwicklung einer Pneumonie beitragen können. Weiterhin stellen die OSA-bedingten oben genannten pathophysiologischen Folgen eine zusätzliche Belastung des Immunsystems (Arnaud et al. 2009; Rittirsch et al. 2008) nach einer CABG-Operation dar, die indirekt über eine subklinische Aktivierung des Immunsystems mit erhöhten Plasmakonzentrationen von Entzündungsmediatoren die Herausbildung einer Pneumonie und weiterer infektiöser Komplikationen begünstigen können.

Septische Komplikationen. Das gehäufte Auftreten von Sepsis und septischem Schock bei moderater und schwerer OSA in unserem Untersuchungskollektiv erklärt sich aus der engen pathophysiologischen Verknüpfung zwischen einer OSA und der Sepsis über gemeinsame Signalwege (s. Kap. 1.3.6; Htoo et al. 2006; Ryan et al. 2010; Lurie 2011a). Die Sepsis, der septische Schock und ihnen vorrausgehend die SIRS stellen in den Industrienationen eine der führenden Todesursachen von kritisch-kranken auf Intensivstationen dar. Die Sepsis ist in ihrer Genese multifaktoriell und ihre Letalität abhängig von verschiedenen Grundbeziehungsweise Begleiterkrankungen wie COPD, Herz-Kreislaufferkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Leber- und Niereninsuffizienz, malignen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder immunsupprimierender Therapien (Esper et al. 2006; Engel et al. 2007; Rittirsch et al. 2008; Huang et al. 2014). Pneumonien stellen dabei auf Intensivstationen die häufigste Ursache einer Sepsis dar (Esper et al. 2006; Su et al. 2014; Spurr et al. 2008) und traten auch in unserem Untersuchungskollektiv gehäuft bei Patienten mit moderater und schwerer OSA auf. Charakteristika der Sepsis sind hierbei der proinflammatorische Status, oxidativer Stress, eine mikrovaskuläre Dysfunktion sowie eine Störung des metabolischen Systems und des Gerinnungssystems (Rittirsch et al. 2008). Diese pathophysiologischen Veränderungen treten auch bei einer OSA auf und können somit eine Sepsis beeinflussen (s. Kap. 1.3). Im Folgenden werden deren Verflechtungen detailliert erörtert.

OSA-assoziierte repetitive Apnoen führen zu nächtlichen Arousalreaktionen und Hypoxämien beziehungsweise Hyperkapnien mit nachfolgender Aktivierung des sympathoadrenergen Systems und damit zur Verminderung des Vagotonus (Mansukhani et al. 2014; Narkiewicz et al. 1998; Greenberg et al. 1999; Somers et al. 1995). Treten diese Arousals dauerhaft auf, weitet sich diese Aktivierung auch ohne Arousals auf den Aktivitätsgrad während der Wachphasen aus und führt zur chronischen Aktivierung des autonomen Nervensystems mit sympatho-vagaler Dysbalance (Mansukhani et al. 2014; Fletcher 2000; Imadojemu et al. 2007; Fava et al. 2011). Aufgrund der Dysbalance kommt es zur vermehrten Ausschüttung von Norepinephrin mit verstärkter Lipolyse und Freisetzung von Fettsäuren, die den proinflammatorischen Status verstärken und weiterhin die Ausbildung einer Insulinresistenz mit Störung des metabolischen Systems begünstigen (Arnardottir et al. 2009). Weiterhin kann eine sympathikoadrenerge Aktivierung über die Stressachse zur vermehrten Kortisonausschüttung und somit zur Immunsuppression führen (Rink et al. 2012).

Durch die intermittierende Hypoxämie aufgrund der Apnoen bei OSA kommt es neben der sympathoadrenergen Aktivierung zu oxidativem Stress mit gesteigerter Bildung von ROS. Diese führen zur Aktivierung des proinflammatorischen Systems, zur endothelialen Dysfunktion mit Verminderung der endothelialen NO-Produktion, zur Störung des metabolischen Systems und des Gerinnungssystems mit Hyperfibrinogenämie und erhöhter Plättchenaktivität. Diese durch OSA-assoziierten oxidativen Stress hervorgerufenen Veränderungen stellen ebenso wesentliche Merkmale einer SIRS und einer Sepsis dar und können zu deren Verstärkung und Entstehung beitragen.

Eine OSA kann somit eine proinflammatorische Stoffwechsellage verstärken und die Entstehung eines SIRS als wesentliches pathophysiologisches Merkmal der Sepsis begünstigen. Übereinstimmend damit finden sich bei Patienten mit OSA erhöhte systemische Konzentrationen von TNF $\alpha$ , CRP, IL-1, IL-6, IL-8 und Endothelin-1 (Minoguchi et al. 2004; Yokoe et al. 2003; Roche et al. 2009; Arnardottir et al. 2009; Arnardottir et al. 2012; Xie et al. 2013; Almendros et al. 2011; Phillips et al. 1999; Jelic et al. 2010) als laborchemische Zeichen eines proinflammatorischen Status. Die Erhöhung dieser Mediatoren führt zu einer Akut-Phase-Reaktion mit einer Leukozytose beziehungsweise Leukopenie, die wiederum ein Kriterium einer SIRS darstellen (Rittirsch et al. 2008). Des Weiteren ist ein Zusammenhang zwischen OSA und diesen proinflammatorischen Blutparametern anzunehmen, da eine

CPAP-Therapie diese Werte bei OSA-Patienten normalisieren kann (Arias et al. 2008; Wilczynska et al. 2014; Xie et al. 2013).

Während einer Sepsis kommt es weiterhin zu einer Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung (Rittirsch et al. 2008). Eine OSA zeigt ähnliche Störungen des metabolischen Syndroms mit Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung. Diese sind in Kapitel 5.2.1 und 1.3.5 ausführlich beschrieben und sollen hier nur zur Vollständigkeit erwähnt werden (Baburao und Souza 2014; Ip, Mary S M et al. 2002; Kapsimalis et al. 2008; Shamsuzzaman et al. 2014b; Baburao und Souza 2014). Somit können sich auch hier OSA und Sepsis negativ beeinflussen.

Weiterhin ist eine OSA wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben, ebenso wie eine Sepsis mit einer endothelialen Dysfunktion vergesellschaftet. Hierbei kommt es durch die Hypoxämien bei einer OSA zu einer Störung des Enzymgleichgewichtes und zur verringerten NO-Bildung, sowie zur Vasokonstriktion (Varadharaj et al. 2014; Jelic und Le Jemtel, Thierry H 2008; Jelic et al. 2010). Weiterhin führen die proinflammatorischen Mediatoren zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität, die auch bei einer Sepsis eine entscheidende Rolle spielt (Rittirsch et al. 2008; Krieger 1995).

Auch die Gerinnungsstörung können auf die intermittierenden Hypoxämien mit Bildung von ROS und Störung von Signalkaskaden zurückgeführt werden (s. Kap. 1.3.4). Hierbei kommt es beim OSA unter anderem zur Erhöhung der PAI-1-Konzentration im Plasma. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass OSA zu einer Hyperfibrinogenämie und gesteigerten Plättchenaktivierung führt (Somers et al. 2008; Somers et al. 1995; Chung et al. 2009; Ryan 2005; Shamsuzzaman, Abu S M et al. 2002; Shamsuzzaman et al. 2014a; Känel und Dimsdale 2003; Lavie 2003; Lavie 2012; Chung et al. 2009; Rittirsch et al. 2008). Diese Faktoren führen letztlich zur Hyperkoagulopathie, die ebenso bei der Sepsis beschrieben ist (Rittirsch et al. 2008). So könnte sich auch der negative Einfluss eines OSA auf das Auftreten einer Sepsis in unserer Studie erklären.

Indirekten Einfluss auf die Entstehung einer Sepsis kann eine OSA weiterhin über OSA-assoziierte chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, Adipositas und Herzinsuffizienz, welche allesamt ebenso etablierte Risikofaktoren für eine Sepsis sind, nehmen (Rittirsch et al. 2008; Angus et al. 2001; Angus und van der Poll, Tom 2013; Engel et al. 2007). Somit kann die OSA über Kumulation und Verstärkung von

Risikofaktoren der Sepsis zu deren gehäuftem Auftreten beitragen. Um deren Bedeutung als Confounder gerecht zu werden, wurden die Studienergebnisse auf diese Risikofaktoren hin adjustiert. Allerdings ist eine residuale Verzerrung der Ergebnisse durch im Studiendesign nicht beachtete, beziehungsweise unbekannte Confounder, nicht auszuschließen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass eine OSA über deren mannigfaltige pathophysiologische Konsequenzen und ihren Einfluss auf Begleiterkrankungen engmaschig mit einer Sepsis verflochten ist und so direkten und indirekten Einfluss auf die Entstehung und Verstärkung einer SIRS und Sepsis nehmen kann.

Mortalität. Letztlich äußern sich die oben genannten pathophysiologische Veränderungen bei moderater/schwerer OSA in einer erhöhten Mortalität während des Krankenhausaufenthalts und innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff (Krankenhausmortalität OR=8,45; 95%-CI=1,00-71,5; 30-Tagemortalität OR=10,1; 95%-CI=1,22-83,5) wie es schon in der Literatur beschrieben wurde (Huang et al. 2014). Haupttodesursachen waren das septische Multiorganversagen und der kardiogene Schock. Dabei ist ein Zusammenhang zwischen OSA und der Herausbildung einer Sepsis mit anschließendem septischem Schock aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse anzunehmen. Weitere Studien zur Mortalität nach großen chirurgischen Eingriffen, die dieses Ergebnis validieren könnten, stehen allerdings zurzeit noch aus.

Somit kann angenommen werden, dass die OSA einen potenziellen Risikofaktor für die Mortalität nach CABG darstellt, was in weiteren Untersuchungen verifiziert werden sollte.

Im Vergleich zu anderen Risikofaktoren nach koronarer Bypasschirurgie zeigte die OSA einen als höher anzunehmenden Effekt auf die Mortalität. So zeigte eine Untersuchung einen Effekt von Diabetes mellitus und arterieller Hypertension nach koronarer Bypassoperation auf die Krankenhausmortalität (Diabetes mellitus OR=1,77; 95%-CI=1,32-2,38 und arterielle Hypertension OR=1,57; 95%-CI=1,18-2,11) und das Langzeitüberleben (Diabetes mellitus OR=1,53; 95%-CI=1,37-1,70 und arterielle Hypertension OR=1,35; 95%-CI=1,23-1,49) der sich im Vergleich zu unseren Werten als geringer darstellt (Thourani et al. 1999). Dabei könnte die geringere OR von Thourani et al. in dem größeren untersuchten Kollektiv mit einer besseren statistischen Annäherung an den realen Effekt begründet liegen, während die von uns ermittelte OR in weiteren Studien mit einem größeren Umfang validiert werden sollte.

## **6 Schlussfolgerung und Ausblick**

In der Studie wurde ein Zusammenhang zwischen moderater und schwerer OSA und dem Auftreten von Sepsis, septischen Schock und infektiös-respiratorischen Komplikationen nachgewiesen. Nun stellt sich die Frage, wie man diese Erkenntnis in der Medizin nutzen kann.

Zum einen muss aufgrund der noch nicht gänzlich geklärten pathophysiologischen Konsequenzen und deren Auswirkungen weitere Grundlagenforschung in dieser Richtung betrieben werden. Zusätzlich mangelt es auch an weiteren prospektiven klinischen Studien, die den Einfluss einer OSA auf das Outcome von Patienten nach chirurgischen Eingriffen, beziehungsweise den Einfluss einer OSA auf eine Sepsis, untersuchen.

Dagegen ist schon detailliert untersucht, wie eine CPAP-Therapie die Homöostase, die durch OSA gestört wurde, beeinflusst. Diese stellt zurzeit die effektivste Therapieoption laut S2-Leitlinie der AWMF und damit den Goldstandard bei moderater OSA dar. Es konnte gezeigt werden, dass unter CPAP-Therapie die Aktivierung des inflammatorischen und sympathoadrenergen Systems und die Steigerung des oxidativen Stress‘, sowie die erhöhte Insulinresistenz rückläufig waren (Yokoe et al. 2003; Baessler et al. 2013; Büchner et al. 2011; de Lima, Anna Myrna Jaguaribe et al. 2010; Noda et al. 2007; Maser et al. 2008; Imadojemu et al. 2007; Toukh et al. 2012; Känel et al. 2006; Phillips et al. 2012; Ip, Mary S M et al. 2004; Baburao und Souza 2014). Dies traf aber nur für eine mittel- bis langfristige CPAP-Therapie zu, bei der sich die ersten Verbesserungen nach circa zwei Wochen einstellten (Känel und Dimsdale 2003; Büchner et al. 2011; Känel et al. 2006; Phillips et al. 2012; Ip, Mary S M et al. 2004). Nach einer kurzfristigen CPAP-Therapie ist im Vergleich dazu lediglich die sympathische Aktivierung regredient, während die Aktivierung des inflammatorischen Systems und der gesteigerte oxidative Stress fortbestehen (Noda et al. 2007; Tóthová et al. 2014; Wilczynska et al. 2014; Katsoulis et al. 2011). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass unter früher und aggressiver postoperativer Nutzung von CPAP ein Rückgang von Pneumonien und Sepsis bei Patienten mit akuter Hypoxämie nach bauchchirurgischen Eingriffen zu verzeichnen war (Su et al. 2014; Ferreyra et al. 2008). Dies könnte bei der bisherigen Interpretation der Pathomechanismen auch für andere große chirurgische Eingriffe zutreffen.

Aufgrund der hohen Prävalenz in unserem Untersuchungskollektiv ist davon auszugehen, dass OSA bei vielen Patienten, die sich schweren chirurgischen Eingriffen unterziehen, unterdiagnostiziert ist (Ravesloot, M J L et al. 2012; Fuhrman et al. 2012; Finkel et al. 2009). So trifft man häufig nach großen Eingriffen akute Hypoxämien an, die durch nicht-diagnostizierte OSA erklärt werden könnten (Finkel et al. 2009; Vasu et al. 2010; Gupta et al. 2001; Gupta et al. 2010; Hwang 2008; Liao et al. 2009; Stierer et al. 2010; Kaw et al. 2012b; Prinz et al. 2010). Daher könnte auch hier durch eine CPAP-Therapie das Outcome der Patienten verbessert werden (Giles et al. 2006; Ferreyra et al. 2008). Inwieweit dies allerdings für andere Eingriffsarten als CABG und andere Konstellationen von Begleiterkrankungen zutrifft, muss in weiteren Studien untersucht werden. Weiterhin sollte untersucht werden, inwieweit ein präoperatives Screening, beziehungsweise eine präoperative CPAP-Therapie die Ausgangslage des Patienten hinsichtlich des postoperativen Outcomes verbessern kann. Hierbei ist der personelle und logistische Aufwand eines suffizienten OSA-Screening mittels schlafmedizinisch etablierter Standards zu beachten, welches letztlich einen limitierenden Faktor in der klinischen Routine darstellen könnte. Allerdings konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass ein OSA-Screening mittels einer portablen Polygrafie hinsichtlich der Erkennung moderater bis schwerer OSA eine vergleichbare Genauigkeit mit einer standardisierten Messung im Schlaflabor aufweist (Oktay et al. 2011; Iber 2005; de Jesus Danzi-Soares, Naury et al. 2012), wodurch die Screeningmöglichkeiten allgemein verfügbarer werden könnten.

Bisher haben sich im Schlafapnoescreening Fragebögen und anthropometrische Messungen, zum Beispiel des Halsumfanges und des BMIs, etabliert, die aber allenfalls Hinweise auf ein vorliegendes OSA geben und dem Polygrafiescreening in Sensitivität und Spezifität nachstehen (Margallo et al. 2014; Sert Kuniyoshi, Fatima H et al. 2011; Abrishami et al. 2010; Boynton et al. 2013). Die Studie bestätigte dies bezüglich ESS (Grenzwert  $\geq 11$  Punkte; Spezifität 94,5%; Sensitivität von 6,4%) und Halsumfang (Grenzwert  $\geq 40$ cm; Spezifität 28%; Sensitivität 88,3%).

Letztlich zeigt sich die große Bedeutung, die ein präoperatives Schlafapnoescreening vor elektiven koronaren Bypassoperationen haben kann. Die OSA ist dabei häufig unterdiagnostiziert. Da zu ihrer Behandlung etablierte Therapieverfahren, wie die CPAP-Therapie, zur Verfügung stehen, könnte die präoperative OSA-Therapie potenziell dazu in der Lage sein, dass postoperative Outcome zu verbessern.



## 7 Literatur

Aboyans V, Cassat C, Lacroix P, Tapie P, Tabaraud F, Pesteil F, Bertin F, Laskar M, Viot P (2000) Is the morning peak of acute myocardial infarction's onset due to sleep-related breathing disorders? A prospective study. *Cardiology* 94:188–192.

Abreshami A, Khajehdehi A, Chung F (2010) A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 57:423–438. doi:10.1007/s12630-010-9280-x.

Al Lawati, Nabil M., Patel SR, Ayas NT (2009) Epidemiology, Risk Factors, and Consequences of Obstructive Sleep Apnea and Short Sleep Duration. *Progress in Cardiovascular Diseases* 51:285–293. doi:10.1016/j.pcad.2008.08.001.

Almendros I, Farré R, Torres M, Bonsignore MR, Dalmases M, Ramírez J, Navajas D, Montserrat JM (2011) Early and mid-term effects of obstructive apneas in myocardial injury and inflammation. *Sleep Medicine* 12:1037–1040. doi:10.1016/j.sleep.2011.07.009.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 29:1303–1310.

Angus DC, van der Poll, Tom (2013) Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 369:2063. doi:10.1056/NEJMc1312359.

Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Hernanz A, Hidalgo R, Martinez-Mateo V, Bartolome S, Rodriguez-Padial L (2008) CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal* 32:1009–1015. doi:10.1183/09031936.00007008.

Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI (2009) Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 32:447–470.

Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediktsdottir B, Olafsson I, Juliusson S, Romer M, Gislason T, Pack AI (2012) The Interaction of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on the Inflammatory Markers C-Reactive Protein and Interleukin-6: The Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep*. doi:10.5665/sleep.1952.

Arnaud C, Dematteis M, Pepin J-L, Baguet J-P, Lévy P (2009) Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 31:113–125. doi:10.1007/s00281-009-0148-5.

Auckley D, Bolden N (2012) Preoperative screening and perioperative care of the patient with sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 18:588–595. doi:10.1097/MCP.0b013e3283589e6e.

Baburao A, Souza GD (2014) Insulin resistance in moderate to severe obstructive sleep apnea in nondiabetics and its response to continuous positive airway pressure treatment. *North American journal of medical sciences* 6:500–504. doi:10.4103/1947-2714.143280.

Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A, Sajid H, Naseem J, Asif A, Bawaadam H (2013) Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. *J Inflamm (Lond)* 10:13. doi:10.1186/1476-9255-10-13.

- Beal M, Chesson A, Garcia T, Caldito G, Stucker F, Nathan C-A (2004) A pilot study of quantitative aspiration in patients with symptoms of obstructive sleep apnea: comparison to a historic control group. *The Laryngoscope* 114:965–968. doi:10.1097/00005537-200406000-00002.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8:597–619. doi:10.5664/jcsm.2172.
- Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J (1995) Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 108:625–630.
- Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka DL, Chervin RD (2013) Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *Journal of sleep disorders-- treatment & care* 2. doi:10.4172/2325-9639.1000121.
- Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, Barten MJ, Mohr FW (2003) Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 51:11–16. doi:10.1055/s-2003-37280.
- Büchner NJ, Quack I, Woznowski M, Stähle C, Wenzel U, Rump LC (2011) Microvascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea is caused by oxidative stress and improved by continuous positive airway pressure therapy. *Respiration* 82:409–417. doi:10.1159/000323266.
- Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF (2010) Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respir Care* 55:1322.
- Budhiraja R, Quan SF (2005) Sleep-disordered breathing and cardiovascular health. *Curr Opin Pulm Med* 11:501–506.
- Budhiraja R, Sharief I, Quan SF (2005) Sleep disordered breathing and hypertension. *J Clin Sleep Med* 1:401–404.
- Chen X, Niu X, Xiao Y, Dong J, Lu M, Kong W (2014) Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Leptin Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. doi:10.1177/0194599814562719.
- Chung F, Ward B, Ho J, Yuan H, Kayumov L, Shapiro C (2007) Preoperative identification of sleep apnea risk in elective surgical patients, using the Berlin questionnaire. *Journal of clinical anesthesia* 19:130–134. doi:10.1016/j.jclinane.2006.08.006.
- Chung S, Yoon I-Y, Shin Y-K, Lee CH, Kim J-W, Ahn HJ (2009) Endothelial dysfunction and inflammatory reactions of elderly and middle-aged men with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 13:11–17. doi:10.1007/s11325-008-0210-x.
- Collop N (2007) The effect of obstructive sleep apnea on chronic medical disorders. *Cleveland Clinic journal of medicine* 74:72–78.
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R (2007) Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of

obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 3:737–747.

Costa C, Santos B, Severino D, Cabanelas N, Peres M, Monteiro I, Leal M (2014) Obstructive sleep apnea syndrome: An important piece in the puzzle of cardiovascular risk factors. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*. doi:10.1016/j.arteri.2014.10.002.

Croce K, Libby P (2007) Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr. Opin. Hematol.* 14:55–61.

Danzi-Soares, Naury de Jesus, Genta PR, Nerbass FB, Pedrosa RP, Soares, Flávia Souza Nunes, César, Luis Antonio Machado, Drager LF, Skomro R, Lorenzi-Filho G (2012) Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. *Coronary Artery Disease* 23:31–38. doi:10.1097/MCA.0b013e32834df5d0.

de Jesus Danzi-Soares, Naury, Genta PR, Nerbass FB, Pedrosa RP, Soares, Flávia Souza Nunes, César, Luis Antonio Machado, Drager LF, Skomro R, Lorenzi-Filho G (2012) Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. *Coronary Artery Disease* 23:31–38. doi:10.1097/MCA.0b013e32834df5d0.

de Lima, Anna Myrna Jaguaribe, Franco, Clélia Maria Ribeiro, de Castro, Célia Maria Machado Barbosa, Bezerra, Alice de Andrade, Ataíde L, Halpern A (2010) Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 79:370–376. doi:10.1159/000227800.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP (2010) Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiological Reviews* 90:47–112. doi:10.1152/physrev.00043.2008.

Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A (2001) Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 163:685–689. doi:10.1164/ajrccm.163.3.2005065.

El Shayeb M, Topfer L-A, Stafinski T, Pawluk L, Menon D (2014) Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 186:E25-51. doi:10.1503/cmaj.130952.

Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 33:606–618. doi:10.1007/s00134-006-0517-7.

Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS (2006) The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit. Care Med.* 34:2576–2582. doi:10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E.

Fava C, Montagnana M, Favaloro E, Guidi G, Lippi G (2011) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiovascular Diseases. *Semin Thromb Hemost* 37:280–297. doi:10.1055/s-0031-1273092.

Ferreyra GP, Baussano I, Squadrone V, Richiardi L, Marchiaro G, Del Sorbo L, Mascia L, Merletti F, Ranieri VM (2008) Continuous positive airway pressure for treatment of respiratory complications

after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery* 247:617–626. doi:10.1097/SLA.0b013e3181675829.

Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, Tanaka CY, Saager L, Safer-Zadeh E, Bottros M, Selvidge JA, Jacobsohn E, Pulley D, Duntley S, Becker C, Avidan MS (2009) Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Medicine* 10:753–758. doi:10.1016/j.sleep.2008.08.007.

Fletcher EC (2000) Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol* 119:189–197.

Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn X-L, Delmas M-C (2012) Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Medicine* 13:852–858. doi:10.1016/j.sleep.2012.04.005.

Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ (2006) Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*:CD001106. doi:10.1002/14651858.CD001106.pub3.

Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF (2006) Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:591–596. doi:10.1016/j.bbrc.2006.03.015.

Greenberg HE, Sica A, Batson D, Scharf SM (1999) Chronic intermittent hypoxia increases sympathetic responsiveness to hypoxia and hypercapnia. *J. Appl. Physiol.* 86:298–305.

Gupta RK, Chandra A, Verma AK, Kumar S (2010) Obstructive sleep apnoea: a clinical review. *J Assoc Physicians India* 58:438–441.

Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC (2001) Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin. Proc.* 76:897–905. doi:10.4065/76.9.897.

Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M (2008) Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 31:795–800.

Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, Liu SF (2006) Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 10:43–50. doi:10.1007/s11325-005-0046-6.

Huang C-Y, Chen Y-T, Wu L-A, Liu C-J, Chang S-C, Perng D-W, Chen Y-M, Chen T-J, Lee Y-C, Chou K-T (2014) Sleep apnoea patients have higher mortality when confronting sepsis. *European journal of clinical investigation* 44:38–45. doi:10.1111/eci.12187.

Hui DS, Ko FW, Fok JP, Chan MC, Li TS, Tomlinson B, Cheng G (2004) The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 125:1768–1775.

Hwang D (2008) Association of Sleep-Disordered Breathing With Postoperative Complications\*. *CHEST* 133:1128. doi:10.1378/chest.07-1488.

Hwang D, Shakir N, Limann B, Sison C, Kalra S, Shulman L, Souza, Andre de Corla, Greenberg H (2008) Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest* 133:1128–1134. doi:10.1378/chest.07-1488.

- Iber C (2005) Home portable monitoring and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 1:11–13.
- Iber C (2007) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events; Rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL.
- Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger UA (2007) Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 131:1406–1413. doi:10.1378/chest.06-2580.
- Ip, Mary S M, Lam B, Ng, Matthew M T, Lam WK, Tsang, Kenneth W T, Lam, Karen S L (2002) Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 165:670–676. doi:10.1164/ajrccm.165.5.2103001.
- Ip, Mary S M, Tse H-F, Lam B, Tsang, Kenneth W T, Lam W-K (2004) Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 169:348–353. doi:10.1164/rccm.200306-767OC.
- Jelic S, Le Jemtel, Thierry H (2008) Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Trends Cardiovasc. Med.* 18:253–260. doi:10.1016/j.tcm.2008.11.008.
- Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, Le Jemtel, Thierry H (2010) Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 121:1014–1021. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900357.
- Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH (2008) Inflammation, Oxidative Stress, and Repair Capacity of the Vascular Endothelium in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 117:2270–2278. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512.
- Känel R von, Dimsdale JE (2003) Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 124:1956–1967.
- Känel R von, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE (2006) Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 10:139–146. doi:10.1007/s11325-006-0060-3.
- Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, Gourgoulis K (2008) Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* 186:209–217. doi:10.1007/s00408-008-9082-x.
- Katsoulis K, Kontakiotis T, Spanogiannis D, Vlachogiannis E, Kougioulis M, Gerou S, Daskalopoulou E (2011) Total antioxidant status in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities: the role of the severity of the disease. *Sleep Breath* 15:861–866. doi:10.1007/s11325-010-0456-y.
- Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV (2012a) Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth* 109:897–906. doi:10.1093/bja/aes308.
- Kaw R, Gali B, Collop NA (2011) Perioperative care of patients with obstructive sleep apnea. *Current treatment options in neurology* 13:496–507. doi:10.1007/s11940-011-0138-5.
- Kaw R, Golish J, Ghamande S, Burgess R, Foldvary N, Walker E (2006) Incremental risk of obstructive sleep apnea on cardiac surgical outcomes. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 47:683–689.

- Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N (2012b) Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 141:436–441. doi:10.1378/chest.11-0283.
- Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G (2014a) Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS medicine* 11:e1001599. doi:10.1371/journal.pmed.1001599.
- Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS (2014b) Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 190:218–225. doi:10.1164/rccm.201312-2209OC.
- Kendzerska T, Mollaveya T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G (2014c) Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep medicine reviews* 18:49–59. doi:10.1016/j.smrv.2013.01.003.
- Kent BD, Ryan S, McNicholas WT (2011) Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respir Physiol Neurobiol* 178:475–481. doi:10.1016/j.resp.2011.03.015.
- Koehler U, Schäfer H (1996) Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? *Sleep* 19:283–286.
- Konecny T, Kara T, Somers VK (2014) Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 63:203–209. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00613.
- Krieger (1995) Regulation of plasma volume during obstructive sleep apnoea. *Journal of sleep research* 4:107–111.
- Kuniyoshi, Fatima H Sert, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK (2010) Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *The Indian journal of medical research* 131:196–205.
- Lavie L (2003) Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews* 7:35–51.
- Lavie L (2009) Oxidative Stress—A Unifying Paradigm in Obstructive Sleep Apnea and Comorbidities. *Progress in Cardiovascular Diseases* 51:303–312. doi:10.1016/j.pcad.2008.08.003.
- Lavie L (2012) Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed)* 4:1391–1403.
- Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B (2008) Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med* 2:349–364. doi:10.1586/17476348.2.3.349.
- Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F (2009) Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anesth/J Can Anesth* 56:819–828. doi:10.1007/s12630-009-9190-y.
- Luo T, Ni Y (2015) Short-term and Long-term Postoperative Safety of Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting for Coronary Heart Disease: A Meta-analysis for Randomized Controlled Trials. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. doi:10.1055/s-0035-1544232.
- Lurie A (2011a) Endothelial dysfunction in adults with obstructive sleep apnea. *Advances in cardiology* 46:139–170. doi:10.1159/000325108.
- Lurie A (Hrsg) (2011b) *Obstructive Sleep Apnea in Adults*; *Advances in Cardiology*. Karger, Basel.

- Maldonado G, Greenland S (1993) Simulation study of confounder-selection strategies. *Am. J. Epidemiol.* 138:923–936.
- Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK (2014) Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulation. *Curr. Hypertens. Rep.* 16:476. doi:10.1007/s11906-014-0476-2.
- Margallo VS, Muxfeldt ES, Guimarães GM, Salles GF (2014) Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *J. Hypertens.* 32:2030. doi:10.1097/HJH.0000000000000297.
- Marshall NS, Wong, Keith K H, Cullen, Stewart R J, Knuiman MW, Grunstein RR (2014) Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med* 10:355–362. doi:10.5664/jcsm.3600.
- Marshall NS, Wong, Keith K H, Liu PY, Cullen, Stewart R J, Knuiman MW, Grunstein RR (2008) Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 31:1079–1085.
- Maser RE, Lenhard MJ, Rizzo AA, Vasile AA (2008) Continuous positive airway pressure therapy improves cardiovascular autonomic function for persons with sleep-disordered breathing. *Chest* 133:86–91. doi:10.1378/chest.07-1580.
- McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Patil SP (2008) Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 105:197–205. doi:10.1152/japplphysiol.01214.2007.
- Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, Chiu Y-L, Sun X, Ramachandran S-K, Kaw R, Fleischut P, Mazumdar M (2014) The impact of sleep apnea on postoperative utilization of resources and adverse outcomes. *Anesthesia and analgesia* 118:407–418. doi:10.1213/ANE.0000000000000051.
- Mills PJ, Kennedy BP, Loreda JS, Dimsdale JE, Ziegler MG (2006) Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 100:343–348. doi:10.1152/japplphysiol.00494.2005.
- Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M (2004) Elevated production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 126:1473–1479. doi:10.1378/chest.126.5.1473.
- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M (2005) Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172:625–630. doi:10.1164/rccm.200412-1652OC.
- Møller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C (2012) Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 3:CD007224. doi:10.1002/14651858.CD007224.pub2.
- Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, Alonso J, Akl EA, Domingo-Salvany A, Mills E, Wu P, Schunemann HJ, Jaeschke R, Guyatt GH (2005) Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 330:594–596. doi:10.1136/bmj.330.7491.594.

- Moran JL, Solomon PJ, Peisach AR, Martin J (2007) New models for old questions: generalized linear models for cost prediction. *Journal of evaluation in clinical practice* 13:381–389. doi:10.1111/j.1365-2753.2006.00711.x.
- Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, Okada M, Takamoto S (2008) First Report on 30-day and Operative Mortality in Risk Model of Isolated Coronary Artery Bypass Grafting in Japan. *The Annals of Thoracic Surgery* 86:1866–1872. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.08.001.
- Narkiewicz K, van de Borne, P J, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK (1998) Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 98:772–776.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG (2000) Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 283:1829–1836.
- Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, Nagata K, Yasuma F, Murohara T, Yokota M (2007) Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 30:669–676. doi:10.1291/hypres.30.669.
- Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M (1998) Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical cardiology* 21:271–276.
- Nunes FS, Danzi-Soares NJ, Genta PR, Drager LF, Cesar, Luiz A M, Lorenzi-Filho G (2014) Critical evaluation of screening questionnaires for obstructive sleep apnea in patients undergoing coronary artery bypass grafting and abdominal surgery. *Sleep Breath.* doi:10.1007/s11325-014-0971-3.
- Oktay B, Rice TB, Atwood CW, Passero M, Gupta N, Givelber R, Drumheller OJ, Houck P, Gordon N, Strollo PJ (2011) Evaluation of a single-channel portable monitor for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 7:384–390. doi:10.5664/JCSM.1196.
- Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu D (2009) Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 28:46–51. doi:10.1016/j.clnu.2008.10.006.
- Opperer M, Cozowicz C, Bugada D, Mokhlesi B, Kaw R, Auckley D, Chung F, Memtsoudis SG (2016) Does Obstructive Sleep Apnea Influence Perioperative Outcome? A Qualitative Systematic Review for the Society of Anesthesia and Sleep Medicine Task Force on Preoperative Preparation of Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Anesthesia and analgesia* 122:1321–1334. doi:10.1213/ANE.0000000000001178.
- Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR (1995) Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *Journal of clinical epidemiology* 48:1503–1510.
- Peker Y (2000 ;) Obstructive sleep apnea & cardiovascular morbidity, Göteborg.
- Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J (2002) Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 166:159–165. doi:10.1164/rccm.2105124.



- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM (2013) Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am. J. Epidemiol.* doi:10.1093/aje/kws342.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 342:1378–1384. doi:10.1056/NEJM200005113421901.
- Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK (2000) Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 279:7.
- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK (1999) Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J. Hypertens.* 17:61–66.
- Phillips BG, Somers VK (2003) Hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr. Hypertens. Rep.* 5:380–385.
- Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp M-C, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, Tofler GH, Grunstein RR (2012) Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax* 67:639–644. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200874.
- Pillar G, Shehadeh N (2008) Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 31 Suppl 2:9. doi:10.2337/dc08-s272.
- Ploplis VA (2011) Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease. *Curr Drug Targets* 12:1782–1789.
- Pressman GS, Orban M, Leinveber P, Parekh K, Singh M, Kara T, Somers VK (2015) Effects of the Mueller Maneuver on Functional Mitral Regurgitation and Implications for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol.* doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.061.
- Prinz C, Bitter T, Piper C, Horstkotte D, Faber L, Oldenburg O (2010) Sleep apnea is common in patients with coronary artery disease. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 160:349–355. doi:10.1007/s10354-009-0737-x.
- Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Paris A, Pigeanne T, Nguyen X-L, Alizon C, Bizieux-Thaminy A, Leclair-Visonneau L, Humeau M-P, Gagnadoux F (2014) Cumulative association of obstructive sleep apnea severity and short sleep duration with the risk for hypertension. *PloS one* 9:e115666. doi:10.1371/journal.pone.0115666.
- Ravesloot, M J L, van Maanen, J P, Hilgevoord, A A J, van Wagenveld, B A, Vries N de (2012) Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 269:1865–1871. doi:10.1007/s00405-012-1948-0.
- Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, Shin M-K, Polotsky VY (2011) Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *Journal of Applied Physiology* 111:881–890. doi:10.1152/japplphysiol.00492.2011.
- Rennotte M-T (1995) Nasal Continuous Positive Airway Pressure in the Perioperative Management of Patients With Obstructive Sleep Apnea Submitted to Surgery. *CHEST* 107:367. doi:10.1378/chest.107.2.367.

- Rink L, Kruse A, Haase H (2012) Psychoneuroimmunologie. In: Rink L, Kruse A, Haase H (Hrsg) Immunologie für Einsteiger. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S 225–234.
- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA (2008) Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat. Rev. Immunol.* 8:776–787. doi:10.1038/nri2402.
- Roche F, Gaspoz J-M, Pichot V, Picard-Kossofsky M, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Sforza E, Barthelemy JC (2009) Association between C-reactive protein and unrecognised sleep-disordered breathing in the elderly. *European Respiratory Journal* 33:797–803. doi:10.1183/09031936.00023208.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, Vincentiis C de, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 15:816.
- Rupprecht S (2010) Studienprotokoll - Obstructive Sleep Apnea postoperative Risk Stratification Trial. Klinik für Neurologie UKJ Jena.
- Rupprecht S., Hoyer D., Witte OW, Schwab M (2010) Central Sleep Apnea Indicates Autonomic Dysfunction in Asymptomatic Carotid Stenosis: A Potential Marker of Cerebrovascular and Cardiovascular Risk. *Sleep* 2010.
- Ryan S (2005) Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Circulation* 112:2660–2667. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT (2010) Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Postgraduate Medical Journal* 85:693–698. doi:10.1136/thx.2008.105577.
- Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W (2000) Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 16:648–652.
- Schäfer H, Berner S, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B (1998) Kardiovaskuläre Morbidität von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe in Abhängigkeit vom Schweregrad der Atmungsstörung. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 123:1127–1133. doi:10.1055/s-2007-1024134.
- Schäfer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B (1999) Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 92:79–84.
- Schneemilch CE, Schilling T, Bank U (2004) Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 18:493–507. doi:10.1016/j.bpa.2004.01.002.
- Seda G, Tsai S, Lee-Chiong T (2014) Medication effects on sleep and breathing. *Clinics in chest medicine* 35:557–569. doi:10.1016/j.ccm.2014.06.011.
- Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Resnick H, Sanders M, Budhiraja R, Singer M, Redline S (2008) Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 31:1001–1006. doi:10.2337/dc07-2003.
- Sert Kuniyoshi, Fatima H, Zellmer MR, Calvin AD, Lopez-Jimenez F, Albuquerque FN, van der Walt, Christelle, Trombetta IC, Caples SM, Shamsuzzaman AS, Bukartyk J, Konecny T, Gami AS, Kara T, Somers VK (2011) Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire in detecting sleep-disordered

breathing in patients with a recent myocardial infarction. *Chest* 140:1192–1197. doi:10.1378/chest.10-2625.

Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK (2014a) Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath* 18:761–766. doi:10.1007/s11325-014-0938-4.

Shamsuzzaman A, Szczesniak RD, Fenchel MC, Amin RS (2014b) Glucose, insulin, and insulin resistance in normal-weight, overweight and obese children with obstructive sleep apnea. *Obesity research & clinical practice* 8:91. doi:10.1016/j.orcp.2013.11.006.

Shamsuzzaman, Abu S M, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK (2002) Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 105:2462–2464.

Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti, K George M M, Zimmet PZ (2008) Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes research and clinical practice* 81:2–12. doi:10.1016/j.diabres.2008.04.025.

Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D (2009) On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 361:1827–1837. doi:10.1056/NEJMoa0902905.

Sica AL, Greenberg HE, Ruggiero DA, Scharf SM (2000) Chronic-intermittent hypoxia: a model of sympathetic activation in the rat. *Respir Physiol* 121:173–184.

Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM (1995) Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* 96:1897–1904. doi:10.1172/JCI118235.

Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T (2008) Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 118:1080–1111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189420.

Sorajja D (2008) Independent Association Between Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Coronary Artery Disease\*. *CHEST* 133:927. doi:10.1378/chest.07-2544.

Sovova E, Sova M, Hobzova M, Kaminek M, Kolek V, Taborsky M, Ostransky J (2011) Complicated course of ischemic heart disease in a patient with obstructive sleep apnea. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 155:51–54. doi:10.5507/bp.2011.019.

Spurr KF, Graven MA, Gilbert RW (2008) Prevalence of unspecified sleep apnea and the use of continuous positive airway pressure in hospitalized patients, 2004 National Hospital Discharge Survey. *Sleep Breath* 12:229–234. doi:10.1007/s11325-007-0166-2.

Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, Belloni G, Vilianis G, Fiore G, Cavallo F, Ranieri VM (2005) Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 293:589–595. doi:10.1001/jama.293.5.589.

- Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, Vallejo-Vaz A, Moreno-Luna R, Capote F (2013) Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Vascular Pathology, Endothelial Function and Endothelial Cells and Circulating Microparticles. *Archives of Medical Research* 44:409–414. doi:10.1016/j.arcmed.2013.08.005.
- Stierer TL, Wright C, George A, Thompson RE, Wu CL, Collop N (2010) Risk assessment of obstructive sleep apnea in a population of patients undergoing ambulatory surgery. *J Clin Sleep Med* 6:467–472.
- Stocker R, Keaney JF (2004) Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological Reviews* 84:1381–1478. doi:10.1152/physrev.00047.2003.
- Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß H-G, Fricke-Oerkermann L (2013) *Praxis der Schlafmedizin; Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie*. Springer, Dordrecht.
- Su VY-F, Liu C-J, Wang H-K, Wu L-A, Chang S-C, Perng D-W, Su W-J, Chen Y-M, Lin EY-H, Chen T-J, Chou K-T (2014) Sleep apnea and risk of pneumonia: a nationwide population-based study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 186:415–421. doi:10.1503/cmaj.131547.
- Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Altaf Q-A, Piya MK, Barnett AH, Stevens MJ (2013) Obstructive sleep apnea and diabetic nephropathy: a cohort study. *Diabetes Care* 36:3718–3725. doi:10.2337/dc13-0450.
- Takagi H, Watanabe T, Mizuno Y, Kawai N, Umemoto T (2014) A meta-analysis of large randomized trials for mid-term major cardio- and cerebrovascular events following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 18:522–524. doi:10.1093/icvts/ivt536.
- Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA (1999) Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *The Annals of Thoracic Surgery* 67:1045–1052. doi:10.1016/S0003-4975(99)00143-5.
- Tóthová L, Hodosy J, Mucska I, Celec P (2014) Salivary markers of oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 18:563–570. doi:10.1007/s11325-013-0919-z.
- Toukh M, Pereira EJ, Falcon BJ, Liak C, Lerner M, Hopman WM, Iscoe S, Fitzpatrick MF, Othman M (2012) CPAP reduces hypercoagulability, as assessed by thromboelastography, in severe obstructive sleep apnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 183:218–223. doi:10.1016/j.resp.2012.06.022.
- Varadharaj S, Porter K, Pleister A, Wannemacher J, Sow A, Jarjoura D, Zweier JL, Khayat RN (2014) Endothelial nitric oxide synthase uncoupling: A novel pathway in OSA induced vascular endothelial dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*. doi:10.1016/j.resp.2014.12.012.
- Vasu TS, Doghramji K, Cavallazzi R, Grewal R, Hirani A, Leiby B, Markov D, Reiter D, Kraft WK, Witkowski T (2010) Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 136:1020–1024. doi:10.1001/archoto.2010.1020.
- Vasu TS, Grewal R, Doghramji K (2012) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Perioperative Complications: A Systematic Review of the Literature. *JCSM*. doi:10.5664/jcsm.1784.

- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP (2003) Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J. Intern. Med.* 254:32–44.
- Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin H-M, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP (2004) Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89:4409–4413. doi:10.1210/jc.2003-031929.
- Vijayan VK (2012) Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 6:557–566. doi:10.1586/ers.12.44.
- Wagner DP, Knaus WA, Harrell FE, Zimmerman JE, Watts C (1994) Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit. Care Med.* 22:1359–1372.
- Westhoff M, Litterst P (2012) Obstruktive Schlafapnoe und oxidativer Stress. *Pneumologie* 66:610–615. doi:10.1055/s-0032-1325691.
- Wilczynska M, Rice S, Davies G, Lewis KE (2014) Endothelial injury markers before and after nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Sleep Breath* 18:599–607. doi:10.1007/s11325-013-0923-3.
- Wolf J, Lewicka J, Narkiewicz K (2007) Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17:233–240. doi:10.1016/j.numecd.2006.12.005.
- Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y (2013) Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Sleep Medicine* 14:1139–1150. doi:10.1016/j.sleep.2013.07.006.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M (2003) Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 107:1129–1134.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 328:1230–1235.
- Young T, Palta M, Finn L, Blustein J (1997) Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*, Vol. 20, No. 8, Aug. 1997, p. 608-613.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ (2002) Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1217–1239. doi:10.1164/rccm.2109080.
- Young T, Peppard PE, Taheri S (2005) Excess weight and sleep-disordered breathing. *J. Appl. Physiol.* 99:1592–1599. doi:10.1152/japplphysiol.00587.2005.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE (2004) Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 291:2013–2016. doi:10.1001/jama.291.16.2013.
- Zamarrón C, Valdés Cuadrado L, Álvarez-Sala R (2013) Pathophysiologic Mechanisms of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pulmonary Medicine* 2013:1–16. doi:10.1155/2013/521087.
- Zhang P, Liu J, Long S, Xie X, Guo Y (2014) Association between continuous positive airway pressure and changes in serum leptin in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 18:695–702. doi:10.1007/s11325-014-0941-9.

## **8 Anhang**

1. Tabellenverzeichnis
2. Abbildungsverzeichnis
3. Einverständniserklärung und Patientenaufklärung
4. Entscheidung / Votum Ethikkommission
5. Case Report Form (CRF)
6. Tabellarischer Lebenslauf Sebastian Rohe
7. Ehrenwörtliche Erklärung
8. Danksagung

## **1. Tabellenverzeichnis**

Tab. 01: Patientencharakteristika der Studienpopulation bei der Primär- und Post-Hoc-Analyse (S. 33)

Tab. 02: Zusammensetzung Kompositendpunkt infektiöse Komplikationen (S. 37)

Tab. 03: OR der Effekte von OSA auf das postoperative Outcome (S. 39)

A01: Tabelle primärer Endpunkt – Komponenten und deskriptive Statistik (S. 72)

A02: Tabelle sekundäre Endpunkte – Komponenten und deskriptive Statistik (S. 73)

A03: Tabelle Todesursachen nach OSA-Schweregrad (S. 76)

## A01: Tabelle primärer Endpunkt – Komponenten und deskriptive Statistik

Zielgrößen		OSA (Apnoe/Hypopnoe-Index)				
		Total (n=219)	<10/h (n=68)	≥10/h (n=151)	<20/h (n=125)	≥20/h (n=94)
<b>Primärer Endpunkt (Komposit)</b>	n (%)	69 (31,7)	21 (30,9)	48 (32,0)	38 (30,4)	31 (33,3)
<b>Komponenten</b>						
<b>30-Tages-Mortalität</b>	n (%)	8 (3,7)	0 (0)	8 (5,3)	1 (0,8)	7 (7,5)
<b>Kardiale Komplikationen</b>						
Kardiogener Schock	n (%)	5 (2,3)	1 (1,5)	4 (2,7)	2 (1,6)	3 (3,2)
Kardiale Ischämie	n (%)	24 (11,0)	10 (14,7)	14 (9,3)	14 (11,2)	10 (10,8)
Permanente Schrittmacherimplantation	n (%)	2 (0,9)	0 (0)	2 (1,3)	1 (0,8)	1 (1,1)
<b>Respiratorische Komplikationen</b>						
Reintubation	n (%)	8 (3,7)	3 (4,4)	5 (3,3)	3 (2,4)	5 (5,4)
Tracheostomie	n (%)	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,1)
<b>Neurologische Komplikationen</b>						
Schlaganfall (Apoplex)	n (%)	8 (3,7)	3 (4,4)	5 (3,3)	3 (2,4)	5 (5,4)
<b>Chirurgische Komplikationen</b>						
Revision eines Bypasses	n (%)	5 (2,3)	2 (2,9)	3 (2,0)	4 (3,2)	1 (1,1)
Revision aus anderen Gründen	n (%)	13 (6,0)	6 (8,8)	7 (4,7)	10 (8,0)	3 (3,2)
<b>Akute Niereninsuffizienz</b>	n (%)	3 (1,4)	0 (0)	3 (2,0)	0 (0)	3 (3,2)
<b>Infektiöse Komplikationen</b>						
Tiefe Wundinfektion	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie	n (%)	15 (6,9)	3 (4,4)	12 (8,0)	4 (3,2)	11 (11,8)
<b>Sepsis</b>	n (%)	26 (11,9)	4 (5,9)	22 (14,7)	8 (6,4)	18 (19,4)
<b>Reanimation</b>	n (%)	6 (2,8)	1 (1,5)	5 (3,3)	3 (2,4)	3 (3,2)
<b>Ressourcennutzung</b>						
Dauer der invasiven Beatmung > 24h	n (%)	21 (9,6)	8 (11,8)	13 (8,7)	12 (9,6)	9 (9,7)



## A02: Tabelle sekundäre Endpunkte – Komponenten und deskriptive Statistik

Sekundäre Endpunkte		OSA (Apnoe/Hypopnoe-Index)				
		Total (n=219)	<10/h (n=68)	≥10/h (n=151)	<20/h (n=125)	≥20/h (n=94)
<b>30-Tages-Mortalität<sup>b</sup></b>	n (%)	8 (3,7)	0 (0,0)	8 (5,3)	1 (0,8)	7 (7,5)
<b>Krankenhausmortalität</b>	n (%)	7 (3,2)	0 (0,0)	7 (4,6)	1 (0,8)	6 (6,4)
<b>Kardiale Komplikationen (Komposit)</b>	n (%)	142 (64,8)	36 (52,9)	106 (70,2)	76 (60,8)	66 (70,2)
<b>Komponenten</b>						
Herzstillstand	n (%)	5 (2,3)	1 (1,5)	4 (2,6)	2 (1,6)	3 (3,2)
kardiogener Schock	n (%)	5 (2,3)	1 (1,5)	4 (2,6)	2 (1,6)	3 (3,2)
Low Cardiac Output Syndrom	n (%)	10 (4,6)	2 (2,9)	8 (5,3)	3 (2,4)	7 (7,4)
Kardiale Ischämie	n (%)	24 (11,0)	10 (14,7)	14 (9,3)	14 (11,2)	10 (10,6)
Supraventrikuläre Arrhythmie	n (%)	90 (41,1)	20 (29,4)	70 (46,4)	47 (37,6)	43 (45,7)
Ventrikuläre Arrhythmie	n (%)	4 (1,8)	1 (1,5)	3 (2,0)	2 (1,6)	2 (2,1)
Hypertensive Krise	n (%)	19 (8,7)	5 (7,4)	14 (9,3)	11 (8,8)	8 (8,5)
Assist Device (linksventrikulär)	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Temporäre Schrittmacheraktivität	n (%)	80 (36,5)	22 (32,4)	58 (38,4)	41 (32,8)	39 (41,5)
Koronarangiographie	n (%)	6 (2,7)	2 (2,9)	4 (2,6)	4 (3,2)	2 (2,1)
Koronarangiographie mit Intervention	n (%)	3 (1,4)	1 (1,5)	2 (1,3)	1 (0,8)	2 (2,1)
Kardioversion	n (%)	23 (10,5)	3 (4,4)	20 (13,2)	6 (4,8)	17 (18,1)
Implantation permanenter Schrittmacher	n (%)	2 (0,9)	0 (0)	2 (1,3)	1 (0,8)	1 (1,1)
<b>Respiratorische Komplikationen (Komposit)</b>	n (%)	75 (34,2)	15 (22,1)	60 (39,7)	31 (24,8)	44 (46,8)
<b>Komponenten</b>						
Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit (COPD) <sup>a</sup>	n (%)	5 (2,3)	0 (0)	5 (3,3)	2 (1,6)	3 (3,2)
Pulmonale Aspiration <sup>a</sup>	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie <sup>a</sup>	n (%)	15 (6,8)	3 (4,4)	12 (7,9)	4 (3,2)	11 (11,7)
Lungenembolie <sup>a</sup>	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) <sup>a</sup>	n (%)	2 (0,9)	0 (0)	2 (1,3)	1 (0,8)	1 (1,1)

Sekundäre Endpunkte		OSA (Apnoe/Hypopnoe-Index)				
		Total (n=219)	<10/h (n=68)	≥10/h (n=151)	<20/h (n=125)	≥20/h (n=94)
Bronchospasmus <sup>a</sup>	n (%)	2 (0,9)	0 (0)	2 (1,3)	1 (0,8)	1 (1,1)
Unspezifische Desaturationen <sup>a</sup>	n (%)	64 (29,2)	13 (19,1)	51 (33,8)	28 (22,4)	36 (38,3)
Reintubation	n (%)	8 (3,7)	3 (4,4)	5 (3,3)	3 (2,4)	5 (5,3)
Tracheostomie	n (%)	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,1)
<b>Neurologische Komplikationen (Komposit)</b>	n (%)	42 (19,2)	11 (16,2)	31 (20,5)	18 (14,4)	24 (25,5)
<b>Komponenten</b>						
Schlaganfall (Apoplex)	n (%)	8 (3,7)	3 (4,4)	5 (3,3)	3 (2,4)	5 (5,3)
Fokale neurologische Ausfälle	n (%)	1 (0,5)	1 (1,5)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
Sopor oder Koma	n (%)	41 (18,7)	10 (14,7)	31 (20,5)	17 (13,6)	24 (25,5)
<b>Chirurgische Komplikationen (Komposit)</b>	n (%)	18 (7,3)	8 (10,3)	10 (6,0)	14 (9,6)	4 (4,3)
<b>Komponenten</b>						
Revision eines Bypasses	n (%)	5 (2,3)	2 (2,9)	3 (2,0)	4 (3,2)	1 (1,1)
Revision aus anderen Gründen	n (%)	13 (5,9)	6 (8,8)	7 (4,6)	10 (8,0)	3 (3,2)
<b>Akute Niereninsuffizienz</b>	n (%)	3 (1,4)	0 (0,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	3 (3,2)
<b>Infektiöse Komplikationen (Komposit)</b>	n (%)	40 (18,3)	8 (11,8)	32 (21,2)	17 (13,6)	23 (24,5)
<b>Komponenten</b>						
Oberflächliche Wundinfektion	n (%)	10 (4,6)	3 (4,4)	7 (4,6)	6 (4,8)	4 (4,3)
Tiefe Wundinfektion	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie	n (%)	15 (6,8)	3 (4,4)	12 (7,9)	4 (3,2)	11 (11,7)
Urogenitale Infektion	n (%)	3 (1,4)	0 (0)	3 (2,0)	0 (0)	3 (3,2)
Gastrointestinale Infektion	n (%)	2 (0,9)	0 (0)	2 (1,3)	2 (1,6)	0 (0)
Primäre Bakteriämie	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zentralkatheterinfektion	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Knochen- oder Weichteilinfektion	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Intraabdominale Infektion	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen des ZNS	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Sekundäre Endpunkte		OSA (Apnoe/Hypopnoe-Index)				
		Total (n=219)	<10/h (n=68)	≥10/h (n=151)	<20/h (n=125)	≥20/h (n=94)
Kardiovaskuläre Infektionen	n (%)	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,1)
Infektionen unbekannter Lokalisation	n (%)	11 (5,0)	2 (2,9)	9 (6,0)	5 (4,0)	6 (6,4)
<b>SIRS</b>	n (%)	205 (93,6)	63 (92,6)	142 (94,0)	117 (93,6)	88 (93,6)
<b>Sepsis</b>	n (%)	26 (11,9)	4 (5,9)	22 (14,6)	8 (6,4)	18 (19,1)
<b>Septischer Schock</b>	n (%)	20 (9,1)	4 (5,9)	16 (10,6)	6 (4,8)	14 (14,9)
<b>Reanimation</b>	n (%)	6 (2,7)	1 (1,5)	5 (3,3)	3 (2,4)	3 (3,2)
<b>Ressourcennutzung</b>						
Dauer postoperativer ITS-Aufenthalt	d	48,5±77,7	39,0±35,1	52,8±90,3	42,3±57,4	56,7±98,1
Dauer postoperativer Krankenhausaufenthalt	h	9,6±5,2	9,0±4,4	9,8 ±5,5	9,3±4,8	10,0±5,7
Rückverlegung auf ITS <sup>b</sup>	n (%)	10 (4,6)	2 (3,0)	8 (5,3)	4 (3,3)	6 (6,5)
Dauer der invasiven Beatmung	hr	19,1±46,4	15,8±18,4	20,6±54,4	15,1±15,7	24,5±68,2
Bedarf an nicht-invasiver Beatmung	n (%)	80 (37,7)	24 (36,9)	56 (38,1)	45 (37,5)	35 (38,0)
Dauer der nicht-invasiven Beatmung	hr	5,1±9,3	3,3±4,2	5,9±10,7	4,2±8,5	6,3±10,2
Dauer der Sauerstoffgabe	hr	63,6±45,0	56,2±28,1	67,0±50,5	59,7±42,8	69,0±47,5

### A03: Tabelle Todesursachen nach OSA-Schweregrad

AHI		Überlebenszeit	30-Tages -	KH-	Todesursache
≥10/h	≥20/h	in Tagen	Mortalität	Mortalität	
Ja	Ja	3	Ja	Ja	akutes Herzversagen
Ja	Ja	5	Ja	Ja	kardiogener Schock
Ja	Ja	9	Ja	Ja	kardiogener Schock
Ja	Ja	2	Ja	Ja	akutes Herzversagen
Ja	Ja	35	Nein	Ja	Multiorganversagen bei Sepsis
Ja	Ja	30	Ja	Ja	Multiorganversagen bei Sepsis
Ja	Ja	23	Ja	Nein	Apoplex
Ja	Ja	19	Ja	Nein	akutes Herzversagen
Ja	Nein	4	Ja	Ja	Multiorganversagen bei Sepsis

## **2. Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: OSA und dessen pathophysiologische Auswirkungen (S. 18)

Abb. 2: Studienaufbau (S. 23)

### **3. Einverständniserklärung und Patientenaufklärung:**

#### **Einverständniserklärung**

Hiermit erkläre ich, ....., mich bereit an Studie:

Obstructive Sleep Apnea postoperative Risk Stratification Trial

teilzunehmen. Über Hintergrund und Ablauf der Studie wurde ich durch..... umfassend aufgeklärt. Mit den im Rahmen der Studie geplanten Untersuchungen bin ich einverstanden. Mir ist bewusst, dass ein Rücktritt von der Studie jederzeit und ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die weiterführende Behandlung möglich ist.

Jena, den

Unterschrift Arzt

Unterschrift Patient

## **Patientenaufklärung:**

### **Studie:**

Obstructive Sleep Apnea postoperative Risk Stratification Trial

### **Hintergrund der Studie:**

Sehr geehrter Patient/Sehr geehrte Patientin,

Aufgrund einer koronaren Herzerkrankung, einer Verkalkung und Verengung der Herzkranzgefäße, ist bei Ihnen eine Bypass-Operation geplant. Jede Operation ist immer mit gewissen gesundheitlichen Risiken verbunden, über welche Sie umfassend aufgeklärt werden. Um ihr persönliches OP-Risiko einzuschätzen wird im Rahmen der vorhergehenden Abklärung genau geprüft welche individuellen Risikofaktoren z. B. durch Begleiterkrankungen bestehen.

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), durch nächtliches Schnarchen verursachte Atemaussetzer (Apnoen), ist eine häufige Erkrankung bei Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter. Insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung tritt ein Schlafapnoesyndrom deutlich vermehrt auf. „Obstruktive Apnoen“ entstehen durch Verlegung der oberen Atemwege und damit verbundenem Aussetzen des Atemflusses und resultierendem Sauerstoffmangel im Blut. Die ständige nächtliche Unterversorgung des Körpers mit Sauerstoff führt zu einer direkten Schädigung der Organe (z.B. Gehirn, Niere Gefäßsystem), erhöhten Gerinnungsneigung, Ausschüttung von Stresshormonen und einer gesteigerten Entzündungsreaktion im Körper. Ein Schlafapnoesyndrom ist mittels einer nächtlichen Überdruckbeatmung (CPAP-Beatmung) gut therapierbar.

In vielen Studien wurde belegt, dass ein obstruktives Schlafapnoesyndrom ein Risikofaktor für Herz- und Kreislauferkrankungen ist.

**Ob ein obstruktives Schlafapnoesyndrom ebenso ein Risikofaktor für eine gesundheitliche Gefährdung im Rahmen von operativen Eingriffen ist, ist bisher nicht ausreichend untersucht.**

Zur Klärung dieser Frage möchten wir vor Ihrer Operation ein nächtliches Schlafapnoescreening, eine so genannte Polygrafie, durchführen. Dabei werden über am Abend im Schlaflabor angelegte Messsensoren kontinuierlich Atmung, EKG,

Sauerstoffsättigung aufgezeichnet. Mit dieser Methode kann die Frage, ob Sie an einem Schlafapnoesyndrom leiden, zweifelsfrei geklärt werden. Um zu klären, welche Folgen die nächtlichen Atemaussetzer auf den Blutdruck und die Stresshormonausschüttung haben erfolgt am kommenden Morgen eine ca. 20minütige kontinuierliche Aufzeichnung des EKGs und des Blutdruckes. Des Weiteren soll die Aktivität von Gerinnungs- und Entzündungsmarkern vor und nach der Operation im Blut bestimmt werden. Dafür ist die Entnahme von Blut vor der Operation, direkt nach der Operation sowie im weiteren Verlauf (24h, 48h, 72h) notwendig. Die entsprechende Blutentnahme von 2 Röhrchen (Blutvolumen 7ml) erfolgt im Rahmen der Standardblutentnahme. Eine gesonderte Blutentnahme ist nicht erforderlich.

Nach Abschluss der Operation werden Sie für wenige Tage auf die Intensivstation aufgenommen und anschließend auf der Normalstation weiter betreut. Ihr Genesungsverlauf nach Operation wird dabei intensiv beobachtet, weitere aktive Untersuchungen sind im Rahmen der Studie nicht notwendig.

Um ihren Genesungsverlauf auch nach Entlassung aus dem Krankenhaus beurteilen zu können würden wir 1 Monat nach der Entlassung gerne noch einmal telefonisch Kontakt zu Ihnen aufnehmen um eventuell aufgetretene Probleme zu erfragen.

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Studienakte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Diese Daten werden streng vertraulich behandelt. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden nur in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Die Teilnahme an der Studie ist natürlich freiwillig, ohne gesundheitliches Risiko und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Durch Teilnahme oder Abbruch der Studie entstehen Ihnen keine Nachteile hinsichtlich der Behandlung und Betreuung in unserem Klinikum. Sollte im Rahmen der Studie bei Ihnen ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert werden, wird ihr Hausarzt natürlich, wenn Sie es wünschen, informiert und wir werden Ihnen gerne ein entsprechendes Behandlungskonzept vorstellen.



#### 4. Entscheidung / Votum Ethikkommission



## Universitätsklinikum Jena

### Ethik-Kommission

Vorsitzende: Prof. Dr. med. Dagmar Barz  
Geschäftsstelle: Dr. phil. Ulrike Skorsetz

Bachstraße 18  
07743 Jena

Telefon 03641 93 37 70  
Telefax 03641 93 37 71

E-Mail: [ethikkommission@med.uni-jena.de](mailto:ethikkommission@med.uni-jena.de)

Jena, 10. September 2010

Universitätsklinikum Jena · Ethik-Kommission · Postfach · 07740 Jena

Dr. S. Rupprecht  
Klinik für Neurologie  
UKJ  
Erlanger 101  
07740 Jena

**Bearbeitungs-Nr.: 2900-08/10**

Sehr geehrter Herr Kollege,

in ihrer Sitzung am 09.09.2010 hat die Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller Universität  
Ihren Antrag

*Obstruktive Sleep Apnea postoperative Risk Stratification trial (OSARST)*

beraten.

Es bestehen keine ethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen das Vorhaben.

Bitte überarbeiten Sie die Patienteninformation/Einwilligungserklärung entsprechend der in  
der Diskussion vorgebrachten Hinweise und geben Sie uns ein Exemplar zu den Unterlagen.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg!

Mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. med. U. Brandl  
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Bachstraße 18 · 07743 Jena · Telefon 03641 93 00

Internet: [www.uniklinikum-jena.de](http://www.uniklinikum-jena.de)  
Gerichtsstand Jena  
Steuernummer 161 / 144 / 02978 · USt-IdNr. DE 150545777  
Bankverbindung:  
Sparkasse Jena · BLZ 830 530 30 · Konto 221

Universitätsklinikum Jena · Körperschaft des öffentlichen Rechts  
als Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Kaufmännischer Vorstand  
und Sprecher des Klinikumsvorstandes: Rudolf Kruse  
Verwaltungsratsvorsitzender: Prof. Dr. Thomas Deufel  
Medizinischer Vorstand: Prof. Dr. Klaus Hoffken  
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf

## 5. Case Report Form (CRF)



### CASE REPORT FORM (CRF)

CONFIDENTIAL

OSARST

Obstructive Sleep Apnea postoperative Risk Stratification Trial

Patienten-ID   |\_|\_|\_|\_|

SAP-ID       |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

COPRA-ID   |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Studienleiter:

Dr. med. S. Rupprecht  
Hans-Berger-Klinik für Neurologie  
UKJ-Jena  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena



Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung  
Förderkennzeichen: 01 E0 1002

Version Final 01, 11-Jan-2011



# OSARST

Patienten-ID	<input type="text"/>	Präoperativer Teil
Aufnahme im Klinikum	<input type="text"/> Tag <input type="text"/> Monat <input type="text"/> Jahr	
		KH-Aufnahme

## Einwilligungserklärung

<b>schriftliche Einwilligung vorliegend?</b> durch Patienten oder gesetzlichen Betreuer	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Datum schriftliche Einwilligung</b>	<input type="text"/> Tag <input type="text"/> Monat <input type="text"/> Jahr
<b>Einwilligung zurückgenommen?</b> durch Patienten oder gesetzlichen Betreuer	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Datum schriftliche Rücknahme durch Patienten</b>	<input type="text"/> Tag <input type="text"/> Monat <input type="text"/> Jahr
<b>Grund</b>	

## Einschlusskriterien

<b>Männliche und weibliche Patienten mit koronarer Herzerkrankung und elektiver koronarer Bypass-OP</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Patienten oder des gesetzlichen Vertreters nach erfolgter Aufklärung</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

## Ausschlusskriterien

<b>Respiratorische Globalinsuffizienz</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Akuter Myokardinfarkt</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Immunsuppression (Chemotherapie, AIDS, hämatologische Erkrankung)</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Alkoholabhängigkeit</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Krebserkrankung im fortgeschrittenen Stadium</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Dialysepflichtige Niereninsuffizienz</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Behandeltes OSAS (CPAP-Therapie)</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Leberversagen, Leberzirrhose (Child-Pugh C)</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein



# OSARST

<b>Patienten-ID</b>	<input type="text"/>	<b>Präoperativer Teil</b>
<b>Schlaflabor</b>	<b>Aufnahme</b>	<b>BASELINE</b>
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>Tag -2</b>
	Tag      Monat      Jahr	

## Demographische Daten

Zeitpunkt: 20:00 Uhr

<b>Geschlecht</b>	<input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich
<b>Alter (Jahre)</b>	<input type="text"/>
<b>Gewicht (kg)</b>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
<b>Größe (cm)</b>	<input type="text"/>
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
<b>Halsumfang (cm)</b>	<input type="text"/>
<b>ESS-Score</b>	<input type="text"/>
<b>Präoperativer NIHSS</b>	<input type="text"/>



# OSARST

Patienten-ID	<input type="text"/>	Präoperativer Teil
Schlaflabor		BASELINE
		Tag -1

## Polygrafie

Zeitpunkt: 08:00 Uhr

Polygrafie erfolgt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Patient subjektiv geschlafen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Messung archiviert	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

## Autonome Messung (kontinuierliche EKG, Blutdruckmessung)

Zeitpunkt: 08:00 Uhr

Messung erfolgt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Uhrzeit	<input type="text"/> : <input type="text"/>	Stunden Minuten
Störungsfreie Messung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Messung archiviert	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

## Blutentnahme

Zeitpunkt: 09:00 Uhr

Blutentnahme erfolgt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Uhrzeit	<input type="text"/> : <input type="text"/>	Stunden Minuten
Aufarbeitung Blutproben für zentrale Probenbank erfolgt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

## Cerebraler Gefäßstatus

Zeitpunkt: 10:00 Uhr

Ultraschall Kopf- und Halsgefäße	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Schweregrad extrakranielle Stenose (%)	rechts <input type="text"/> links <input type="text"/>	
Intrakranielle Stenose	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Präoperatives Schädel-MRT (bei hochgradiger extrakranieller Stenose)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein



# OSARST

<b>Patienten-ID</b>	<input type="text"/>	<b>Präoperativer Teil</b>
<b>HTC</b>	<b>Aufnahme</b>	<b>BASELINE</b>
	<input type="text"/> Tag <input type="text"/> Monat <input type="text"/> Jahr	<b>Tag -1</b>

## Diagnosen

<b>Arterieller Hypertonus</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Fettstoffwechselstörung</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Rauchen</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Pack years</b>	<input type="text"/>	
<b>Diabetes mellitus</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Insulinpflichtig ?</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Stattehabter Myokardinfarkt</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Stattehabter Schlaganfall</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>paVK</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Niereninsuffizienz (Kreatininlevel &gt; 106 µmol/l)</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Tumorerkrankung (nicht metastasiert)</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Chronische Lungenerkrankung (obstruktive und restriktive Lungenerkrankung)</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)</b>	<input type="text"/>	
<b>Art der koronaren Herzerkrankung (1, 2, 3-Gefäßerkrankung)</b>	<input type="radio"/> 1- <input type="radio"/> 2- <input type="radio"/> 3-Gefäßerkrankung	

## Risikoscores

<b>EuroSCORE</b>	
<b>KCH-Score</b>	
<b>STS-Score</b>	



# OSARST

<b>Patienten-ID</b> HTC	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; margin: 0 auto;"></div>	<b>Präoperativer Teil</b>  <b>BASELINE</b>  <b>Tag -1</b>
----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------

## Medikation

<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Statin</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Nitrat</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b><math>\beta</math>-Blocker</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>ACE-Hemmer</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>AT-Antagonist</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Diuretikum</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Ca-Kanal Blocker</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Antidepressivum</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Antikonvulsivum</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

# OSARST

Patienten-ID	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div>	OP
OP	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div>Tag</div> <div>Monat</div> <div>Jahr</div> </div>	

## OP- Daten

<b>Art der Operation</b>	<input type="radio"/> off-pump	<input type="radio"/> on-pump
<b>OP</b>		
<b>Simultane TEA</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Anzahl der Bypässe</b>	<input type="text"/>	
<b>Anzahl der Bluttransfusionen</b>	<input type="text"/>	
<b>OP-Zeit</b>	<input type="text"/> : <input type="text"/> Stunden Minuten	
<b>Ischämie-Zeit</b>	<input type="text"/> : <input type="text"/> Stunden Minuten	
<b>Bypass-Zeit</b>	<input type="text"/> : <input type="text"/> Stunden Minuten	
<b>Zeit an der Herz-Lungen-Maschine</b>	<input type="text"/> : <input type="text"/> Stunden Minuten	
<b>Operateur</b> (Anfangsbuchstabe Nachname, Vorname)	<input type="text"/>	
<b>Schwierigkeiten bei Intubation</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Intraoperative Komplikationen</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Welche?</b>		

## Blutentnahme

## unmittelbar post-OP

<b>Blutentnahme erfolgt</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<b>Datum und Uhrzeit</b>	<div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> </div>	<div>Tag</div> <div>Monat</div> <div>Jahr</div> <div>Stunde</div> <div>Minute</div>
<b>Aufarbeitung Blutproben für zentrale Probenbank erfolgt</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein





# OSARST

Patienten-ID <input type="text"/>	postoperativer Teil
	Verlauf

## Postoperativer Verlauf

Gesamt-Verweildauer auf ITS	<input type="text"/> : <input type="text"/> : <input type="text"/>
	Tage      Stunden      Minuten
Anzahl Rückverlegungen	<input type="text"/>
Dauer der kontrollierten/assistierten Beatmung	<input type="text"/> : <input type="text"/> : <input type="text"/>
	Tage      Stunden      Minuten
Dauer der nicht-invasiven Beatmung	<input type="text"/> : <input type="text"/> : <input type="text"/>
	Tage      Stunden      Minuten
Dauer der Sauerstoffgabe	<input type="text"/> : <input type="text"/> : <input type="text"/>
	Tage      Stunden      Minuten

## Risikoscores

CASUS-Score	
SOFA-Score	
SAP II Score	
SAP III Score	
MODS Score	
APACHE II Score	
Lak-Scale	



# OSARST

Patienten-ID <span style="float: right;">_ _ _ _ _</span>	postoperativer Teil
	Blutentnahmen

**Blutentnahme** **24h post-OP**    **Zeitpunkt: 09:00 Uhr**

Blutentnahme erfolgt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein										
Datum und Uhrzeit	<table border="0"><tr><td>_ _</td><td>_ _</td><td>_ _ _ _</td><td>_ _</td><td>_ _</td></tr><tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td>Stunde</td><td>Minute</td></tr></table>	_ _	_ _	_ _ _ _	_ _	_ _	Tag	Monat	Jahr	Stunde	Minute
_ _	_ _	_ _ _ _	_ _	_ _							
Tag	Monat	Jahr	Stunde	Minute							
Aufarbeitung Blutproben für zentrale Probenbank erfolgt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein										

**Blutentnahme** **48h post-OP**    **Zeitpunkt: 09:00 Uhr**

Blutentnahme erfolgt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein										
Datum und Uhrzeit	<table border="0"><tr><td>_ _</td><td>_ _</td><td>_ _ _ _</td><td>_ _</td><td>_ _</td></tr><tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td>Stunde</td><td>Minute</td></tr></table>	_ _	_ _	_ _ _ _	_ _	_ _	Tag	Monat	Jahr	Stunde	Minute
_ _	_ _	_ _ _ _	_ _	_ _							
Tag	Monat	Jahr	Stunde	Minute							
Aufarbeitung Blutproben für zentrale Probenbank erfolgt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein										

**Blutentnahme** **72h post-OP**    **Zeitpunkt: 09:00 Uhr**

Blutentnahme erfolgt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein										
Datum und Uhrzeit	<table border="0"><tr><td>_ _</td><td>_ _</td><td>_ _ _ _</td><td>_ _</td><td>_ _</td></tr><tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td><td>Stunde</td><td>Minute</td></tr></table>	_ _	_ _	_ _ _ _	_ _	_ _	Tag	Monat	Jahr	Stunde	Minute
_ _	_ _	_ _ _ _	_ _	_ _							
Tag	Monat	Jahr	Stunde	Minute							
Aufarbeitung Blutproben für zentrale Probenbank erfolgt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein										



# OSARST

Patienten-ID <span style="border-bottom: 1px solid black; display: inline-block; width: 100px;"></span>	<b>postoperativer Teil</b>  <b>Organfunktionstörungen</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

	1. postop. Tag	2. postop. Tag	3. postop. Tag	4. postop. Tag	5. postop. Tag	6. postop. Tag	7. postop. Tag
<b>Datum</b>							
<b>Station</b>	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.
<b>Kardiovaskuläre Komplikationen</b>							
Herzstillstand	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Kardiogener Schock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Low cardiac output syndrome	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Myokardischämie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Arrhythmie Wenn ja, welche?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> supraventr. <input type="radio"/> ventrikulär	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> supraventr. <input type="radio"/> ventrikulär	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> supraventr. <input type="radio"/> ventrikulär	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> supraventr. <input type="radio"/> ventrikulär	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> supraventr. <input type="radio"/> ventrikulär	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> supraventr. <input type="radio"/> ventrikulär	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> supraventr. <input type="radio"/> ventrikulär
Hypertensive Krise	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Interventionsbedarf bei kardiovaskulären Komplikationen</b>							
Katecholaminpflichtigkeit	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Assist device	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Schrittmacheraktivität	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Koronarangiografie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Koronarintervention	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Kardioversion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Reanimation	<span style="border-bottom: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px;"></span> Anzahl	<span style="border-bottom: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px;"></span> Anzahl	<span style="border-bottom: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px;"></span> Anzahl	<span style="border-bottom: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px;"></span> Anzahl	<span style="border-bottom: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px;"></span> Anzahl	<span style="border-bottom: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px;"></span> Anzahl	<span style="border-bottom: 1px solid black; display: inline-block; width: 20px;"></span> Anzahl



# OSARST

Patienten-ID	_____	postoperativer Teil
		Organfunktionstörungen

	1. postop. Tag	2. postop. Tag	3. postop. Tag	4. postop. Tag	5. postop. Tag	6. postop. Tag	7. postop. Tag
Datum							
Station	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.
<b>Respiratorische Komplikationen (akute Hyperkapnie PaCO<sub>2</sub> &gt; 45 mmHg, akute Hypoxämie SaO<sub>2</sub> &lt; 90 %)</b>							
COPD	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Aspiration	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Pneumonie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Lungenembolie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
ARDS	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Bronchospasmus	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Desaturation (SaO <sub>2</sub> < 90 %) ohne o. g. Ereignisse	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Interventionsbedarf bei respiratorischen Komplikationen</b>							
Reintubation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Tracheotomie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Neurologische Komplikationen</b>							
fokales neurologisches Defizit (Schlaganfall)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
epileptischer Anfall	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
qualitative Bewusstseinsminderung (Koma, Stupor, Vigilanzminderung, Delir)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Chirurgische postoperative Komplikationen und Interventionen</b>							
Operative Bypass-Revision	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
op. Revision andere Gründe (Perikardtamponade, Hämatothorax, Blutung, Wundinfektion)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein



# OSARST

Patienten-ID	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	postoperativer Teil
		Organfunktionstörungen

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
	postop. Tag	postop. Tag	postop. Tag	postop. Tag	postop. Tag	postop. Tag	postop. Tag
Datum							
Station	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.
Renale Komplikationen							
akute dialysepflichtige Niereninsuffizienz	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Infektiöse Komplikationen							
oberflächliche und tiefe Wundinfektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Pneumonie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
urogenitale Infektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
gastrointestinale Infektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
primäre Bakteriämie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Katheterinfektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Knochen/ Weichteilinfektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
intraabdominelle Infektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
ZNS-Infektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
kardiovaskuläre Infektion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Lokalisation unbekannt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Sepsis							
SIRS	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Sepsis	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
schwere Sepsis/septischer Schock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein



# OSARST

Patienten-ID	_____	postoperativer Teil
		Organfunktionstörungen

	1. postop. Tag	2. postop. Tag	3. postop. Tag	4. postop. Tag	5. postop. Tag	6. postop. Tag	7. postop. Tag
Datum							
Station	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.	<input type="radio"/> ITS <input type="radio"/> Norm.
<b>I Infektion – mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein!</b>							
Grad der Sicherung der Infektion	<input type="radio"/> klin. vermutet <input type="radio"/> Mibi gesichert	<input type="radio"/> klin. vermutet <input type="radio"/> Mibi gesichert	<input type="radio"/> klin. vermutet <input type="radio"/> Mibi gesichert	<input type="radio"/> klin. vermutet <input type="radio"/> Mibi gesichert	<input type="radio"/> klin. vermutet <input type="radio"/> Mibi gesichert	<input type="radio"/> klin. vermutet <input type="radio"/> Mibi gesichert	<input type="radio"/> klin. vermutet <input type="radio"/> Mibi gesichert
<b>II SIRS-Kriterien (Sepsis= Kriterien I+II) – mindestens 2 Kriterien müssen erfüllt sein!</b>							
Hypo-( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ) oder Hyperthermie ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Tachykardie ( $\geq 90/\text{min}$ )	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Tachypnoe/Hypokapnie/Beatmung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Leukozyt./Leukopenie/Linksverschiebung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>III Schwere Sepsis/septischer Schock (Kriterien I+II+III) – Infektionsbezogene Organdysfunktion oder septischer Schock innerhalb der letzten 24h, (Mehrfachnennung möglich - mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein)</b>							
Akute Enzephalopathie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Arterielle Hypotension	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Thrombozytopenie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Arterielle Hypoxämie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Renale Dysfunktion	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Metabolische Azidose	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Septischer Schock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein



# OSARST

<b>Patienten-ID</b>	<input type="text"/>	<b>postoperativer Teil</b>
<b>Entlassung aus Klinikum</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Tag      Monat      Jahr	
		<b>Entlassung</b>
		<b>Studienabschluss</b>

## Entlassung

<b>NIHSS</b>	<input type="text"/>
<b>Implantation permanenter Schrittmacher (innerhalb von 7 Tagen nach OP)?</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Verstorben?</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Todeszeitpunkt</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Tag      Monat      Jahr
<b>Todesursache</b>	

## Studienabschluss

<b>Hat der Patient die Studie nach Studienprotokoll beendet?</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Datum vorzeitiger Studienabbruch</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Tag      Monat      Jahr
<b>Grund für den Studienabbruch</b>	<input type="radio"/> Prüfplanverletzung <input type="radio"/> Non-Compliance des Patienten <input type="radio"/> Andere _____

## Follow Up

## 30 Tage post-OP

<b>Telefonische Kontaktaufnahme erfolgt?</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Datum</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Tag      Monat      Jahr
<b>Erneute Krankenhausaufenthalte nach Entlassung?</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Wundheilungsstörungen?</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Erneute pectanginöse Beschwerden nach Entlassung?</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Verstorben?</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
<b>Todeszeitpunkt</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Tag      Monat      Jahr
<b>Todesursache</b>	

## 6. Tabellarischer Lebenslauf Sebastian Rohe

### Personaldaten:

Vor- und Familienname: Sebastian Rohe  
Geburtsdatum: 29.08.1987  
Geburtsort: Sömmerda  
Staatsangehörigkeit: Deutschland  
Familienstand: Ledig  
Adresse: Ludwig-Weimar-Gasse 6; 07743 Jena

### Berufserfahrung:

04.2014 – aktuell **Weiterbildungsassistent für Orthopädie und Unfallchirurgie am Waldkrankenhaus Rudolf Elle GmbH mit Lehrstuhl für Orthopädie der FSU Jena**

03.2013 – 07.2013 **3. Terial des PJ am Limmattalspital, Schlieren (Zürich, Schweiz)**  
Bereich: Innere Medizin, Notfallmedizin

12.2012 – 03.2013 **2. Terial des PJ am Universitätsklinikum Jena**  
Bereich: Allgemein- und Visceralchirurgie; Unfallchirurgie

08.2012 – 12.2012 **1. Terial des PJ am Waldkrankenhaus Rudolf Elle mit Lehrstuhl für Orthopädie der FSU Jena**  
Bereich: Orthopädie (septische Orthopädie, Kinderorthopädie, Sportmedizin, Endoprothetik)

03.2012 - 04.2012 **Famulatur am Herz-Kreislauf-Zentrum GmbH & Co. Betriebs KG Rotenburg a.d. Fulda**  
Bereich: Neurologische Klinik; Klinik für Herzchirurgie

07.2011 – 09.2011 **Famulatur am Universitätsklinikum Jena**  
Bereich: Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie (Stationsdienst, OP-Assistenz)

02.2011 – 03.2011 **Famulatur am Katholischen Krankenhaus St. Johann Nepomuk Erfurt**



Bereich: Klinik für Innere Medizin / Gastroenterologie  
(Stationsdienst, Endoskopiehospitalisation)

07.2010 – 08.2010 **Famulatur am Universitätsklinikum Jena**

Bereich: Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie (Stationsdienst, OP-Assistenz)

08.2008 – 09.2008 **Krankenpflegepraktikum am Universitätsklinikum Halle (Saale)**

Bereich: Klinik für Strahlentherapie

08.2008 – 09.2008 **Krankenpflegepraktikum am DRK Krankenhaus Kölleda**

Bereich: Abteilung für Innere Medizin

11.2006 – 07.2007 **Zivildienst bei der Stadtverwaltung Kölleda**

Bereich: Grünpflege, Sportanlagenpflege, Freibadbetreuung

#### **Bildungsweg:**

12.2013 **Approbation als Arzt**

08.2009 – 12.2013 **Friedrich-Schiller-Universität Jena**

Studium der Humanmedizin (klinischer Abschnitt)

Abschluss: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut (2,0), Gesamtabschluss gut (2,16))

08.2007 – 09.2009 **Friedrich-Schiller-Universität Jena**

Studium der Humanmedizin (vorklinischer Abschnitt)

Abschluss: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut (2,5))

09.1998 – 06.2006 **Prof. Fritz Hofmann Gymnasium Kölleda**

Abschluss: qualifizierter Realschulabschluss (Note: 1)

Abitur (Note: 1,0)

09.1994 – 08.1998 **Wippertus Grundschule Kölleda**

## **7. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Sven Rupprecht (Universitätsklinikum Jena), Prof. Dr. med. habil. Matthias Schwab (Universitätsklinikum Jena), Dr. ing. Heike Hoyer, Zentrum für Klinische Studien (Universitätsklinikum Jena), Mitarbeiter des Schlaflabors (Universitätsklinikum Jena), Dr. med. Andreas Nachtmann (Herz-Kreislaufzentrum Rotenburg), Prof. Dr. med. habil. Ardawan Rastan (Herz-Kreislaufzentrum Rotenburg),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Sebastian Rohe

## **8. Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Anke und Bernd Rohe, die mich auf meinem Weg durch die Schule und das Studium begleitet, mich unterstützt und immer an mich geglaubt haben. Euch möchte ich diese Arbeit widmen.

Besonders danken möchte ich auch Dr. med Sven Rupprecht und Prof. Dr. med. habil. Matthias Schwab für die Unterstützung bei der Erarbeitung meiner Dissertation.

Danken möchte ich außerdem meinen Kommilitonen und Freunden, die mich im Rahmen des Studiums und bei der Erstellung der Dissertation begleitet und moralisch unterstützt haben.

Ihnen und euch allen herzlichen Dank!